



Università degli Studi dell'Insubria

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Medicina Clinica e Sperimentale e Medical
Humanities

XXXII Ciclo

Direttore: Chiar.mo Prof. Marco Cosentino

***Monitoring air pollution effects on sleep-disordered
breathing in children for supporting Public Health
Policy***

Docente Guida:

Dott.ssa Luana Nosetti

Tesi di Dottorato

Alessandra Cristina Niespolo

Matricola: 261853

Anno Accademico: 2018 / 2019

Indice

• Abstract – Riassunto	p. 5
• Introduzione	p. 8
I disturbi nel sonno in età pediatrica	p. 10
Russamento	p. 11
Ipoventilazione ostruttiva	p. 12
Sindrome delle aumentate resistenze delle vie aeree superiori (UARS)	p. 13
Sindrome delle apnee ostruttive	p. 14
Inquinamento ambientale	p. 27
Inquinanti atmosferici Outdoor	p. 28
Inquinanti atmosferici Indoor	p. 33
Evoluzione dell'inquinamento	p. 36
Disturbi respiratori nel sonno ed inquinamento	p. 38
Fumo di sigaretta	p. 42
Fattori di rischio costituzionali	p. 44
Obesità	p. 44
Allergia	p. 46
Familiarità	p. 47
Malocclusione e palato ogivale	p. 48
• Studio	p. 50
• Obiettivo	p. 51
• Materiali e Metodi	p. 52
Pazienti e metodi	p. 52
Consenso	p. 52
Indagini diagnostiche	p. 53
Fase anamnestica	p. 54
Fase clinica	p. 57
Fase strumentale	p. 59
Dati inquinamento	p. 63

Analisi statistica	p. 64
Analisi statistica spaziale	p. 65
• Risultati	p. 66
• Discussione	p. 134
• Conclusione	p. 146
• Abbreviazioni presenti nel testo	p. 149
• Bibliografia	p. 150

ABSTRACT – RIASSUNTO

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) o sleep disordered brathing (SDB) possono essere considerati una sindrome da disfunzione delle alte vie aeree durante il sonno, caratterizzata da russamento e/o aumentato sforzo respiratorio secondari ad un aumento della resistenza e della collapsabilità delle alte vie aeree.

I meccanismi eziopatogenetici sono stati in gran parte compresi, così come sono stati riconosciuti fattori di rischio determinanti quali l'ipertrofia adeno-tonsillare, l'obesità e anomalie cranio-facciali, ma la letteratura ci ha confermato che un ruolo fondamentale nella patologia viene svolto anche dagli agenti inquinanti.

L'inquinamento dell'aria Outdoor e Indoor rappresenta il principale problema e fattore di rischio, che porta a ripercussioni sulla salute umana, in tutto il mondo ed il bambino presenta una maggiore sensibilità rispetto all'adulto nei confronti dei suoi effetti.

Obiettivo: il nostro lavoro, ha come obiettivo quello di studiare le possibili relazioni tra inquinamento e disturbi respiratori nel sonno al fine di individuare fattori di rischio connessi. Abbiamo inoltre cercato di delineare una distribuzione geografica dei disturbi respiratori nel sonno, per identificare la possibile associazione con l'inquinamento legato alla combustione, in modo tale da ricercare eventuali aree geografiche con un maggior rischio.

Materiali e Metodi: Sono stati analizzati i dati forniti dal Centro dei Disturbi Respiratori nel Sonno dell'Unità Operativa pediatrica dell'Ospedale Filippo Del Ponte Varese, unico Centro specializzato nella cura dei disturbi respiratori nel sonno della Provincia di Varese, nel periodo 2010-2014 e sono stati considerati i bambini residenti nei comuni della provincia di Varese con età > 1 anno ammessi all'ospedale per disturbi respiratori nel sonno, per un totale di 943 bambini. Tra questi è stato possibile effettuare una rielaborazione statistica solo su 899 bambini per la parte riguardante i dati anamnestici personali, della sintomatologia notturna e diurna, dei fattori di rischio ambientali.

All'interno di questo gruppo di pazienti successivamente è stato possibile effettuare un'analisi della distribuzione territoriale dei disturbi respiratori nel sonno su 754 bambini.

Lo studio è articolato in 4 fasi: fase anamnestica, fase clinica, fase strumentale, elaborazione statistica.

Tutte le diagnosi dei DSB e la classificazione attraverso i livelli crescenti di gravità, sono diagnosticate analizzando l'indice di Apnea + Ipopnea (AHI).

Sono stati quindi analizzati i fattori inquinanti secondo i dati ARPA sulla qualità dell'aria nella provincia di Varese e successivamente tutti i dati ottenuti sono stati rielaborati al fine di ottenere informazioni sulla relazione dell'insorgenza e la gravità dei disturbi respiratori nel sonno e i fattori di inquinamento.

Al termine è stata costruita una mappa geografica che correlava i disturbi respiratori nel sonno in base alla gravità ed i fattori di rischio ambientali.

Risultati: tra gli 899 bambini affetti da SDB, vi era prevalenza del sesso maschile: 569/899 (63,30%) maschi e 330 (36,70%) femmine. L'età media del campione è risultata pari a $5 \pm 2,9$ anni, con range d'età compreso tra 1 e 18 anni. Suddividendo il campione in base all'età, la percentuale dei bambini con Russamento è stata 334 (37,15%) contro 565 bambini (62,85%) con OSAS. I pazienti con OSAS possono poi essere distribuiti in: OSAS Lieve: 308 bambini (34,26%); OSAS Moderata: 186 bambini (20,69%); OSAS Severa: 71 bambini (7,90%).

Tra i sintomi diurni dei nostri bambini, si sono trovati Respirazione orale (709/899; 78,86%), Voce Nasale (538/899; 59,84%), Irritabilità (392/899; 43,6%); Cefalea (227/899; 25,25%) e Sonnolenza (269/899; 29,92%) sono i sintomi meno frequentemente segnalati. Tra i sintomi notturni invece, quello prevalente è risultato essere il Russamento (818/899; 90,99%), seguito da Apnee (614/899; 68,30%), Tosse Notturna (389/899; 43,27%), Paure Notturne (301/899; 33,48%), Enuresi (287/899; 31,92%), Wheezing (253/899; 28,14%), Insonnia (191/899; 21,25%). Meno frequentemente invece, sono stati evidenziati Sensazione di Soffocamento (171/899; 19,02%) e Cianosi (35/899; 3,89%).

I Difetti di Crescita staturo-ponderale si sono riscontrati in 193 pazienti (21,46%), contro 706 bambini senza questa complicanza (78,54%).

I bambini con almeno un parente fumatore sono risultati 389 (43,27%) contro 510 bambini (56,73%) senza parenti fumatori.

Analizzando invece la distribuzione dei disturbi respiratori nel sonno nella provincia di Varese, è stata realizzata una mappa che dimostra come nella zona meridionale della provincia vi sia un'area in cui la concentrazione annuale di NO₂ sia 1,5 volte superiore rispetto alla media provinciale. Si segnala che in questa parte della provincia sia collocato l'aeroporto internazionale di Milano-Malpensa.

Conclusione: I risultati del nostro studio devono essere considerati preliminari ed esplorativi, tuttavia, l'associazione positiva che abbiamo osservato tra disturbi respiratori nel sonno pediatrici e la residenza dei bambini in esame in zone caratterizzate da un'alta densità di inquinanti legati al

traffico, spiega la necessità di incrementare le conoscenze su queste problematiche che nel nostro secolo sono sempre più importanti.

KEYWORDS: Sleep Disordered breathing, russamento, Sindrome delle Apnee Ostruttive nel sonno (OSAS), inquinamento, inquinamento Indoor, inquinamento Outdoor.

INTRODUZIONE

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) o sleep disordered brathing (SDB) possono essere considerati un'alterazione disfunzionale delle alte vie aeree durante il sonno, caratterizzata da russamento e/o aumentato sforzo respiratorio secondari ad un aumento della resistenza e della collapsabilità delle vie aeree superiori (Kaditis A.G., et al., 2016).

I disturbi respiratori nel sonno si verificano in tutte le fasce d'età, dal lattante all'adolescente e sono caratterizzati da un *continuum* sintomatologico che va dal russamento primario alla sindrome da apnee ostruttive nel sonno (OSAS, dall'inglese *obstructive sleep apnea syndrome*) (Villa M.P., et al 2017).

I meccanismi eziopatogenetici sono stati in gran parte compresi, così come sono stati riconosciuti fattori di rischio determinanti quali l'ipertrofia adeno-tonsillare, l'obesità e anomalie cranio-facciali, ma la letteratura ci ha confermato che un ruolo fondamentale nella patologia viene svolto anche dagli agenti inquinanti (Bedeschi E., et al., 2007; Orazzo F., et al., 2009; Filonzi et al., 2016).

L'inquinamento dell'aria Outdoor e Indoor rappresenta il principale problema e fattore di rischio, che porta a ripercussioni sulla salute umana, sia nei paesi occidentali industrializzati, sia in quelli in via di sviluppo, ed il bambino è più sensibile rispetto all'adulto agli effetti dell'inquinamento per diverse ragioni.

Il motivo principale è la loro immaturità polmonare: infatti il sistema respiratorio, completamente immaturo alla nascita, subisce un'intensa morfogenesi durante l'infanzia per diventare funzionale solamente all'età di 6-7 anni e continua a svilupparsi fino alla fine dell'adolescenza (Burri P.H., 1984; Zeltner T.B., et al., 1978).

I bambini inalano più che gli adulti e principalmente con la bocca senza utilizzare la barriera del filtro nasale; inoltre, la superficie di scambio polmonare nei bambini è proporzionalmente maggiore rispetto a quella degli adulti. Infine, i bambini praticano una più intensa attività fisica e trascorrono più tempo all'aria aperta. Come conseguenza, una maggiore quantità di inquinanti raggiunge l'epitelio polmonare nei bambini rispetto agli adulti e vi rimane per più tempo. A questi fattori si deve aggiungere un'immaturità fisiologica dei sistemi immunitari e di disintossicazione, utili nella risposta agli inquinanti. Queste caratteristiche illustrano perché i bambini siano più vulnerabili agli effetti dell'inquinamento atmosferico rispetto agli adulti. I bambini molto piccoli, e probabilmente anche i feti, sono molto sensibili all'inquinamento atmosferico (Annesi_Maesano I., 2014).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che il 33% delle malattie dei bambini di età inferiore a cinque anni sia da imputare a fattori ambientali.

Il ruolo dell'esposizione ambientale ad inquinanti sui disturbi respiratori dei bambini è stato discusso nella *Dichiarazione di Parma* del 2010, sottolineando la necessità di realizzare degli sforzi per ridurre l'incidenza di malattie respiratorie acute e croniche.

Successivamente, nelle *Conclusioni del Consiglio dell'Unione Europea* del 2 dicembre 2011 su “prevenzione, accertamento precoce e trattamento delle malattie respiratorie croniche dei bambini...” (2011/C 361/05) si afferma che, combinati tra loro, “predisposizione genetica ed esposizione ambientale a sostanze e particelle inalate, cattiva qualità dell'aria interna e inquinamento dell'aria esterna sono i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di malattie respiratorie croniche” (La Grutta S. - Editoriale Pneumologia Pediatrica, 2014).

Alla luce di tali considerazioni, il nostro studio, si propone di fornire un contributo sull'epidemiologia dei disturbi respiratori nel sonno ed incrementare la conoscenza scientifica circa le correlazioni tra SDB e inquinamento ambientale

I DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) o sleep disordered breathing (SDB) in età infantile costituiscono motivo frequente di consultazione pediatrica.

Già nel 1892, William Osler affermava che “un aumento cronico del tessuto tonsillare può influenzare in modo importante lo sviluppo psico-fisico di un bambino. Durante la notte ha un sonno molto disturbato, con respirazione rumorosa, con russamento. Vi sono talvolta delle pause prolungate seguite da profonde e numerose inspirazioni”.

Negli ultimi anni sono cresciuti l'interesse e l'attenzione nei confronti di questa patologia, in particolare quando si sviluppa in età pediatrica, a causa dell'impatto che può avere sulla qualità di vita del bambino, sul suo sviluppo psico-fisico e per le gravi complicanze a cui può portare se sottovalutata.

Per DRS attualmente si intende uno spettro di patologie caratterizzate da un'alterazione delle alte vie aeree con russamento e/o sforzo respiratorio dovuti ad aumentata resistenza a livello delle alte vie aeree e collapsabilità faringea (Kaditis G et al, 2015).

È stata proposta pertanto una nuova classificazione, dove sono state individuate quattro diverse espressioni cliniche di queste patologie (Kaditis G et al, 2015) (Tabella 1):

Tabella 1: Disturbi respiratori nel sonno. (Tratto da Kaditis G., et al., 2015):

TABELLA 1: Definizione Disturbi Respiratori nel Sonno
DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO (SDB): Alterazione delle alte vie aeree con russamento e/o sforzo respiratorio dovuto ad un'aumentata resistenza a livello di alte vie aeree e collapsabilità faringea
ENTITÀ CLINICHE dei SDB
Russamento primario: Russamento abituale (> 3 notti a settimana) senza apnee, ipopnee, risvegli frequenti da disturbi del sonno o anomalie negli scambi gassosi
Sindrome da resistenza delle vie aeree superiori: Russamento, incremento del lavoro respiratorio, frequenti risvegli, ma nessun evento ostruttivo riconoscibile o alterazioni dello scambio gassoso
Ipoventilazione ostruttiva: Russamento e pressione parziale di anidride carbonica di fine espirazione anormalmente elevata in assenza di eventi ostruttivi riconoscibili
Sindrome da apnea ostruttiva del sonno: Ricorrenti eventi di ostruzione delle vie aeree superiori completi o parziali (ipopnee, apnee ostruttive o miste) con interruzione della normale ossigenazione, ventilazione e schema del sonno

Russamento

Il Russamento primario è una condizione caratterizzata da respiro rumoroso nel sonno prodotto dalla vibrazione del palato molle contro la parete posteriore del faringe, quando, a seguito di una ostruzione parziale delle vie aeree superiori, il flusso d'aria inspiratorio incontra una resistenza maggiore al suo passaggio (Hoffstein V., 1996).

Deve essere differenziato dallo stridore, che pur essendo sempre inspiratorio, ha differenti caratteristiche acustiche (timbro alto e “stridulo”) e può essere presente anche nello stato di veglia ed è prodotto a livello della laringe (Nespoli L., 1998; Castronovo V., et al., 1998). Qualora si presenti per più di tre notti a settimana, viene chiamato “abituale” (Shengui L., et al., 2010).

È una condizione di DRS, senza apnee, ipoventilazione, ipossiemia/ipercapnia, non associato a disturbi del sonno o a sintomi diurni, la cui causa principale può essere riconducibile alla presenza di adenoidi e tonsille ingrandite, che determinano un restringimento anatomico delle alte vie aeree, oltre che l'obesità, infezioni delle alte vie respiratorie, anomalie neurologiche a carico della struttura faringea, anomalie cranio-facciali (macroGLOSSIA, micrognatia, malocclusione, palato ogivale, volto triangolare), poliposi nasale e fumo passivo.

Il russamento presenta un fenomeno comune nel bambino; la prevalenza in paesi tra cui l'Italia, Brasile, Germania, Portogallo, Australia, USA, oscilla tra il 4,9 ed il 17,1%. Tale variabilità dipende dalla tipologia di studio condotto e dalla popolazione usata ai fini diagnostici (Sahin U., et al., 2009).

Il russamento primario sembra essere correlato ad un rischio incrementato di deficit neurocomportamentali, sebbene meno severi di quelli trovati nei bambini con OSAS (O'Brien L.M., et al., 2004).

Sonnolenza diurna, iperattività, deficit di apprendimento e sonno irrequieto sono segni significativamente più comuni nei russatori abituali; il russamento è inoltre associato a un aumentato rischio di ipertensione sistolica ed enuresi notturna (Li A.M., et al., 2009). Si devono al russamento anche alcuni sintomi diurni quali respiro orale, secchezza delle fauci, difficoltà alla deglutizione, alitosi e difetti della fonasi. Se particolarmente rumoroso, esso può diventare un vero e proprio handicap (Nespoli L., et al., 1998). Con una corretta diagnosi è possibile impostare un approccio terapeutico adeguato ed evitare provvedimenti chirurgici o comunque invasivi dove non necessari.

Ipoventilazione ostruttiva

È caratterizzata da russamento ed incremento dello sforzo respiratorio e presenza di frequenti *arousals* in assenza di eventi ostruttivi, che portano ad incremento della CO₂ per la maggior parte del sonno in assenza di patologia polmonare (ipercapnia), in quanto lo sforzo respiratorio, sebbene aumentato, non è sufficiente a mantenere adeguata ventilazione/min.

In questa condizione vi è una moderata predisposizione anatomica all'OSAS, con necessità di incrementare lo sforzo neuromuscolare compensatorio per mantenere stabile il sonno.

L'aumentata stimolazione dei meccano-chemorecettori rimane al di sotto della soglia di *arousals*, per cui i parametri polisonnografici risultano simili a quelli dei russatori abituali (Nosetti L., et al., 2017).

Sindrome delle aumentate resistenze delle vie aeree superiori (UARS)

L'UARS (*Upper Airway Resistance Syndrome*) viene definita come un “disturbo respiratorio nel sonno caratterizzato da un aumentato sforzo respiratorio, prolungato nel tempo, causato da un'elevata resistenza a livello delle vie aeree” (Guilleminault C., et al., 2001). Essa non è associata ad apnee ostruttive, ipo-ventilazione o desaturazione.

I principali sintomi sono frammentazione del sonno, affaticamento e sonnolenza diurna, a causa di microrisvegli notturni, o *arousals*, che sono in correlazione con gli sforzi respiratori. Nei bambini con UARS sono spesso presenti anche scarso rendimento scolastico e posizioni anomale durante il sonno per vincere le resistenze e quindi migliorare la *performance* respiratoria.

La diagnosi può essere effettuata mediante misurazione della pressione endo-esofagea durante la polisonnografia. Si tratta di un canale aggiuntivo che, tramite un catetere posizionato in esofago, permette di registrare i picchi di pressione di fine inspirazione e quindi lo sforzo respiratorio. In questo modo si ottiene una misura indiretta dell'ostruzione al flusso aereo. I patterns polisonnografici caratteristici sono l'aumentato sforzo respiratorio per più di quattro atti respiratori, il repentino aumento dello sforzo respiratorio subito seguito da immobilità diaframmatica per due o più atti respiratori ed il repentino aumento della frequenza respiratoria senza aumento dello sforzo respiratorio (Guilleminault C., et al., 2001; Nosetti L., et al., 2017).

Sindrome delle Apnee Ostruttive nel sonno (OSAS)

Con questo termine si intende il verificarsi di episodi ricorrenti di ostruzione parziale o totale delle vie aeree superiori nel sonno, che comportano assenza di flusso aereo nonostante i continui sforzi respiratori associata a riduzione della saturazione periferica di ossigeno e/o ipercapnia (Nespoli L., et al., 1998).

La storia di tale sindrome inizia nel 1956, quando Burwell e collaboratori descrissero il cocchiere del signor Wardle, Joe, un ragazzo goloso, in sovrappeso, con problemi cardiologici ed acidosi respiratoria, che si addormentava di continuo. In rimando al pittoresco personaggio descritto da Charles Dickens nel suo “Circolo di Pickwick” (1836), essi chiamarono questo quadro clinico Sindrome di Pickwick.

In seguito, fu Guilleminault a coniare l'espressione “*Obstructive sleep apnea syndrome*” (OSAS) (Guilleminault C., et al., 1976). Egli nel 1976 per primo condusse uno studio scientifico su otto bambini con diagnosi poli-sonnografica di OSAS, effettuandone inoltre una dettagliata descrizione del quadro clinico (Guilleminault C., et al., 1976; Huang Y.S., et al., 2017). I bambini con OSAS riescono a superare l'ostruzione senza produrre *arousals* ed hanno ampie fasi di respiro stabile nella notte, mantenendo sostanzialmente integra la struttura del sonno. Essi presentano uno sforzo respiratorio che tende a superare la resistenza respiratoria a livello delle vie aeree superiori, che è un trigger per produrre gli *arousals*. Poiché gli eventi ostruttivi sono tipici principalmente del sonno REM, caratterizzato da ipotonia muscolare, vi è una minor produzione di *arousals*.

L'OSAS è egualmente rappresentata nei due sessi. Diversi studi epidemiologici riportano una prevalenza alquanto variabile. Secondo Ogden CL et al, ha una prevalenza di 0.7%-10.3% nei bambini senza altre patologie associate (Ogden C.L., et al., 2002), mentre secondo uno studio di Marcus CL e collaboratori, si stima una prevalenza tra l'1% e il 5.7%, rendendo l'OSAS una patologia piuttosto comune (Marcus C.L., et al., 2012). Tale variabilità è attribuibile all'eterogeneità delle popolazioni studiate, alla mancanza di dati polisonnografici standardizzati, nonché alle diverse definizioni utilizzate per la diagnosi.

L'OSAS interessa bambini di tutte le età, più frequentemente di etnia afro-americana rispetto a quella caucasica, distribuendosi equamente tra maschi e femmine, eccetto che negli adolescenti, nei quali i maschi presentano una maggior incidenza rispetto alle femmine. Nei bambini con una normale architettura cranio-facciale, il picco d'incidenza si manifesta in età prescolare, tra i 3 e i 6 anni, periodo in cui è maggiore la crescita del tessuto linfatico nelle alte vie aeree, in relazione alla struttura cranio-facciale stessa. Quest'aumento sarebbe uno dei fattori maggiormente

responsabili dell'incrementato rischio di ostruzione delle alte vie aeree (American Academy of Pediatrics, 2012). La sindrome in età pediatrica, nonostante presenti alcune analogie con quella adulta, può definirsi un'entità a sé, tanto che la definizione e i criteri utilizzati per la diagnosi di OSAS nell'adulto non sono applicabili in età pediatrica (Carroll J.L., et al., 1992; Rosen C.L., et al., 1992).

Essa presenta due picchi d'incidenza, il primo nell'età prescolare ed il secondo in quella adolescenziale. Sebbene non esista un'unica e precisa causa di OSAS nel bambino, l'elemento più frequentemente implicato nella sua origine è l'ipertrofia adeno-tonsillare. Tuttavia, altri fattori contribuiscono all'aumentata resistenza delle vie aeree superiori, al collabimento dei tessuti molli durante la respirazione e, quindi, ad ostruzioni clinicamente significative durante il sonno (Figura 1).

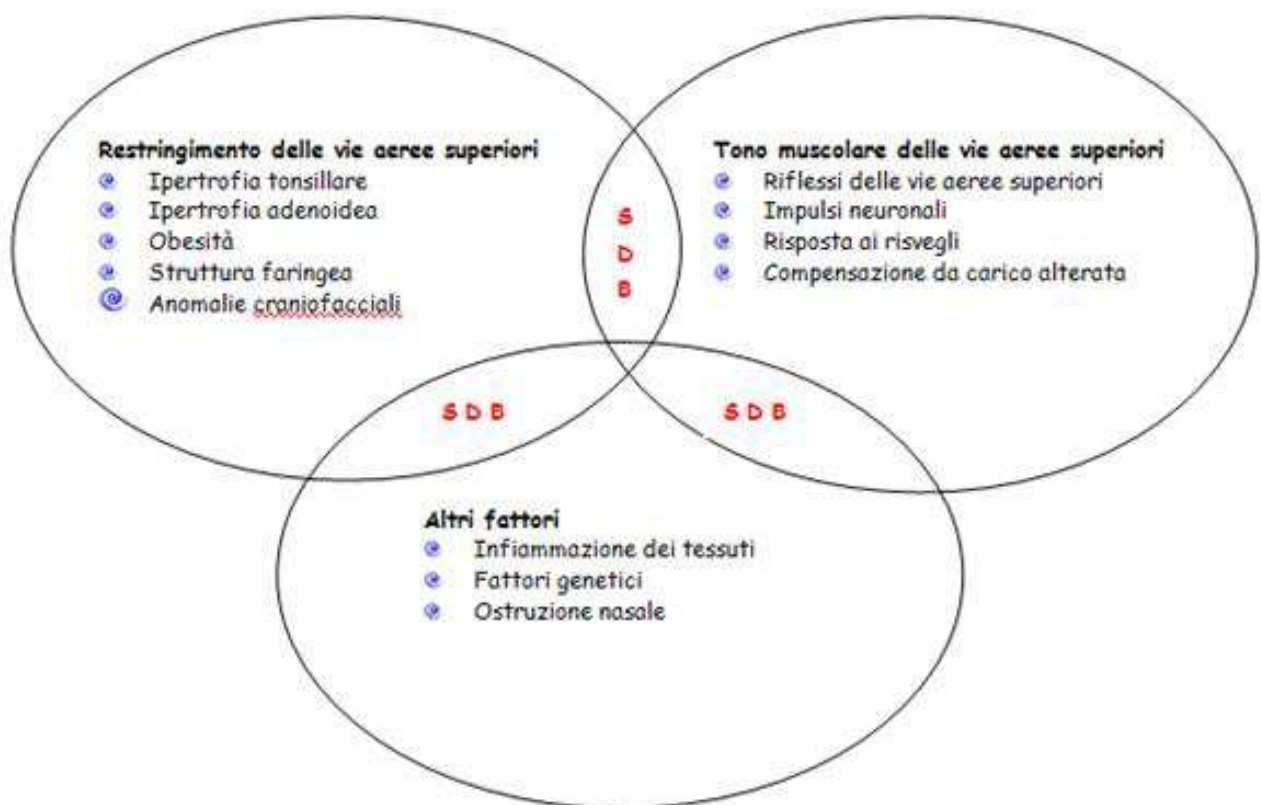


Figura 1: Meccanismi fisiopatologici che comportano un aumento delle resistenze delle vie aeree superiori e contribuiscono alla genesi dell'OSAS. (Tratto da Carroll J.L., et al., 1992; Carroll J.L., 2003)

È nota inoltre una lunga lista di sindromi associate ad una più elevata incidenza di questo disturbo del sonno, caratterizzate da malformazioni del massiccio facciale o anomalie del controllo neurale, tra cui la sindrome di Down, la sindrome di Prader Willi, l'acondroplasia e la sindrome di Arnold-Chiari (Tabella 2).

Tabella 2: Patologie che possono essere presenti nell'OSAS (Modificato da Schwengel D.A., et al., 2014).

Patologie associate all'OSAS	
Malattie con componente cranio-facciale	
➤	Sindrome di Apert
➤	Sindrome di Crouzon
➤	Sindrome di Pfeiffer
➤	Sindrome di Pierre-Robin
➤	Sindrome Treacher Collins
➤	Sindrome di Goldenhar (microsomia emifacciale)
➤	Atresia/stenosi coanale
➤	Sindrome di Hallermann–Streiff
➤	Sindrome di Klippel–Feil
➤	Osteopetrosi
➤	Anemia falciforme (Sickle cell disease)
➤	Sindromi con Cleft
Associazioni del tessuto molle	
➤	Obesità
➤	Igroma Cistico
➤	Papillomatosi (oroparingea)
➤	Sindrome di Prader-Willi
➤	Mucopolisaccaridosi
➤	Sindrome di Beckwith–Wiedemann
➤	Sindrome di Down
➤	Sindromi con Cleft
Associazioni neuromuscolari	
➤	Paralisi cerebrale
➤	Ipotiroidismo
➤	Acondroplasia
➤	Pazienti con palatoschisi dopo riparazione
➤	Sindrome di Down
Associazioni infiammatorie	
➤	Asma
➤	Sindrome metabolica
➤	Malattia falciforme

Negli ultimi anni, sono stati eseguiti numerosi studi che hanno definito l'OSAS come una malattia infiammatoria cronica a basso grado e una crescente evidenza supporta un legame causale tra OSA pediatrica e malattie cardiovascolari, compresa l'ipertensione, la disfunzione endotelio-vasale e l'aterosclerosi (Bhattacharjee R., et al., 2010; Khalyfa A., et al., 2016; Gozal D., et al., 2013).

Dal punto di vista clinico, l'OSAS è caratterizzata da sintomi diurni e notturni che sono descritti nella tabella 3.

Tabella 3: Sintomi notturni e diurni e segni del paziente con OSAS (Niespolo A.C., et al., 2018; Modificato da Alexander N.S., et al., 2013)

Sintomi notturni	Sintomi diurni	Segni
Russamento	Difficoltà al risveglio	Ipertrofia tonsillare
Gasping	Mancanza di riposo al risveglio	Posizione linguale alta/larga
Respiro rumoroso (tipicamente inspiratorio)	Sonnolenza eccessiva	Disturbi dell'accrescimento (obesità, scarsa crescita)
Respiro paradossale	Iperattività	Anomalie cranio-facciali
Rientramenti al giugulo	Aggressività, malumore	Laringomalacia
Apnee	Scarso appetito	Ipotonia
Sonno agitato	Disfagia	Voce nasale
Iperestensione del collo	Difficoltà scolastiche	Ostruzione delle vie aeree
Respiro orale	Cefalea mattutina	Reflusso gastroesofageo
Sudorazione notturna		Ipertensione polmonare
Enuresi (dopo 6 mesi di continenza)		Ipertensione sistemica
Parasonnie (camminare, parlare, pavor)		
Bruxismo		
Cianosi		
Tosse		
Wheezing		
Sensazione di soffocamento		

Negli ultimi anni Gozal e colleghi hanno proposto una nuova classificazione dei bambini con OSAS (Gozal D., et al., 2008). Essa prevede la differenziazione in diversi fenotipi.

Il **fenotipo classico** corrisponde alla definizione di *facies* adenoidea ed è caratterizzato da volto allungato (spesso asimmetrico), espressione apatica e sofferente, occhi alonati e respirazione prevalentemente orale (Figura 2). Le labbra sono spesso ipotoniche con perdita della competenza labiale. Le cartilagini alari sono collassate e le narici ridotte di volume. Sono spesso presenti dismorfismi del volto, come naso insellato o deviazioni del setto, in presenza di turbinati normali o ipertrofici. Caratteristica di questo fenotipo è la malocclusione scheletrica (alterazione dei rapporti di combaciamento dei denti determinata da difetti di crescita del mascellare superiore e della posizione della mandibola); il palato duro è ogivale e stretto, con verticalizzazione della struttura somato-gnomica, il palato molle può essere allungato e le tonsille sono ipertrofiche e spesso occludenti. Non di rado il bambino ha un ritardo di accrescimento staturo-ponderale e può presentare *pectus excavatum* a causa dello sforzo eccessivo dei muscoli respiratori (Nosetti L., et al., 2017).



Figura 2: Paziente con facies adenoidea (Tratto da Niespolo A.C., et al., 2018)

Il **fenotipo adulto** è caratterizzato da obesità. L'adipe che si infila a livello delle strutture anatomiche delle prime vie aeree provoca un restringimento del diametro delle stesse. Si è calcolato che, per ogni incremento di 1 kg/m² di massa corporea al di sopra della media per genere di età, vi sia un aumento del rischio di OSAS del 12%. Le adenoidi e le tonsille, nel paziente con questo fenotipo sono in genere solo moderatamente aumentate (Niespolo A.C. et al., 2018).



Figura 3: Fenotipo adulto

Il **fenotipo congenito** è caratterizzato da micrognazia, ipoplasia mandibolare, retrognazia, contrazione del mascellare o complesse anomalie cranio-facciali. Vi è completa manifestazione di tale fenotipo ad esempio nella sindrome di Pierre-Robin, così come nei dismorfismi cranio-facciali tipici delle sindromi congenite (Niespolo A.C. et al., 2018) (Figura 4).

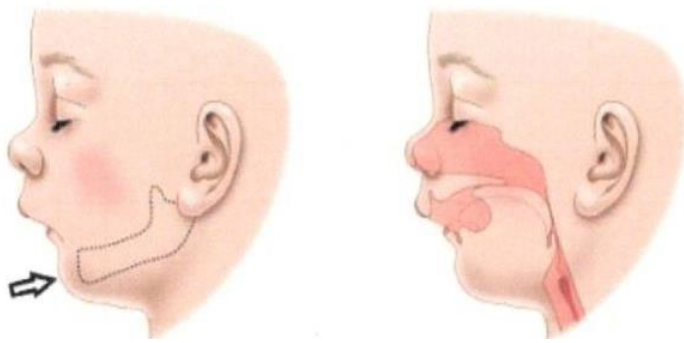


Figura 4: Fenotipo congenito con Sindrome di Pierre Robin

La diagnosi viene effettuata tramite un'anamnesi accurata, associata ad un attento esame obiettivo mirato all'esecuzione di test strumentali specifici. Secondo l'American Academy of Pediatrics, la polisonnografia rappresenta il gold standard per la valutazione della patologia e della sua gravità (American Academy of Pediatrics, 2012). Vi sono due modalità di esecuzione dell'esame polisonnografico: domiciliare ed ospedaliera.

La prima metodica presenta un minor numero di canali: attività cardiaca (elettrocardiogramma), russamento (microfono), fasce toraciche e addominali, misurazione del flusso nasale e saturazione periferica di ossigeno ed è meno sensibile nella diagnosi delle forme lievi di OSAS; i vantaggi tuttavia sono il minor costo e la migliore compliance familiare, dal momento che viene evitato un ricovero ospedaliero.

La polisonnografia ospedaliera invece permette di eseguire una valutazione più completa, poiché include anche misure encefalografiche per la valutazione del sonno, elettro-oculogramma,

elettromiografia sottomentoniera e agli arti, elettrocardiogramma, valutazione dello sforzo respiratorio mediante pletismografia e pressione endoesofagea, flusso nasale, saturazione arteriosa, russamento, end tidal CO₂ o CO₂ transcutanea, posizione corporea e registrazione video e audio (Niespolo A.C. et al., 2018).

Il tracciato polisonnografico tipico di OSAS è caratterizzato dalla presenza di apnee di tipo ostruttivo ed ipopnee. L'interpretazione e la refertazione devono essere eseguite mediante stadiazione manuale da parte del medico qualificato (Villa M.P., et al., 2004).

EVENTI RESPIRATORI

Apnee centrali: assenza di movimenti della parete toracica ed addominale associata a un'interruzione del flusso nasale/orale.

Apnee Ostruttive: si definiscono un'interruzione del flusso aereo oronasale dovuta ad una completa o parziale ostruzione delle alte vie aeree, associata ad eccessivo sforzo respiratorio, che esita in un movimento paradosso della gabbia toracica e dell'addome. L'apnea ha una durata media di 10-20 secondi, dopo la quale si osserva una caduta della SpCO₂ più pronunciata nel lattante e più tardiva nel bambino più grande.

Ipopnee: si verificano quando vi è una riduzione di almeno il 50% dell'ampiezza del segnale del flusso oronasale della durata di almeno due cicli respiratori. Si associano spesso ad arousals o ad ipossiemia (desaturazioni > 4%). Esse sono definite ostruttive se associate a movimenti in opposizione di fase di torace e addome, centrali se si riscontra una riduzione in fase degli stessi segnali.

Gas ematici: la saturazione arteriosa media di ossigeno è normalmente >94%. Si considera anomala una saturazione media compresa tra 90 e 94% mentre se inferiore a 90% è da considerarsi francamente patologica. Desaturazioni >94% sono infrequenti nei bambini sani e, se presenti, non superano i 2+ episodi per ora di sonno.

Indice di Apnea-Ipopnea (AHI). Questo indice è dato dal numero di apnee sommate alle ipopnee verificatesi in un'ora di sonno. Attualmente viene ritenuto il parametro più accurato per diagnosticare la gravità dei DRS, sebbene, nel bambino, non si siano ancora stabiliti dei cut-off universalmente riconosciuti (Niespolo A.C. et al., 2018).

La maggior parte degli specialisti pediatrici considera il valore di AHI > 1 già come patologico (Marcus C.L., et al., 2012).

Tramite l'indice AHI, sarà possibile effettuare una diagnosi di OSAS ed eseguire una classificazione in base a livelli crescenti di gravità della patologia (Tabella 4 (Loughlin G.M., et al., 1994)).

Tabella 4: Diagnosi di Russamento ed OSAS in base all'indice AHI

Disturbi respiratori del sonno	
Russamento	AHI < 1
OSAS Lieve	1 < AHI < 3
OSAS Moderata	4 < AHI < 9
OSAS Severa	AHI > 10

EVENTI NON RESPIRATORI

Arousal: nel 1992 l'American Sleep Disorders Association definisce l'arousal come “un episodio, della durata di almeno 3 secondi, di brusco aumento della frequenza elettroencefalografia accompagnato, durante il sonno REM, da un incremento di ampiezza dell'attività muscolare submentoniera”. Esso rappresenta un importante meccanismo di difesa contro gli eventi ostruttivi nel sonno. I più potenti stimoli di arousal nel bambino sono rappresentati da un aumento delle resistenze delle alte vie aeree e dall'ipercapnia. Nei bambini più piccoli si può considerare arousal un'attività delta ritmica e frequenze superiori ai 16 Hz, mentre nei bambini più grandi anche una frequenza di attività alfa (8-13Hz) può essere considerata arousal.

L'OSAS può comportare nel bambino l'insorgenza di alcune complicanze di diverso tipo e gravità. Quelle più frequenti sono:

- alterazioni neuro-cognitive e neuro-comportamentali quali deficit dell'attenzione, iperattività e difficoltà dell'apprendimento ad esempio lessicale (Flint J., et al., 2007).
- complicanze cardiovascolari (BonuckK., et al., 2012);
- ritardo di crescita staturo-ponderale (Li A.M., et al., 2003);
- alterazioni endocrine e metaboliche (Bhattachajee R., et al., 2009):

Analizzando nello specifico le complicità (Nespoli L.F., et al., 2009):

Complicità cognitivo - comportamentali: colpiscono circa il 40% dei bambini con OSAS al di sopra dei 7 anni d'età. Si tratta di disturbi dell'attenzione, iperattività, aggressività e problemi di relazione sociale. Si denotano difficoltà dell'apprendimento, della memoria e della comunicazione. Si pensa che queste complicità derivino dalla frammentazione del sonno e dall'ipossia cronica, che possono causare alterazioni a livello della corteccia prefrontale (Gozal D., et al., 2001; Bonuck K., et al., 2012; Hodges E.K., et al., 2012).

Il preciso meccanismo neuroanatomico dell'associazione positiva tra OSAS e disturbi del comportamento non è chiaro, tuttavia nella figura 5, possiamo vedere una schematizzazione proposta da Hodges E.K., che fornisce per tali disturbi un'ipotesi eziopatogenetica.

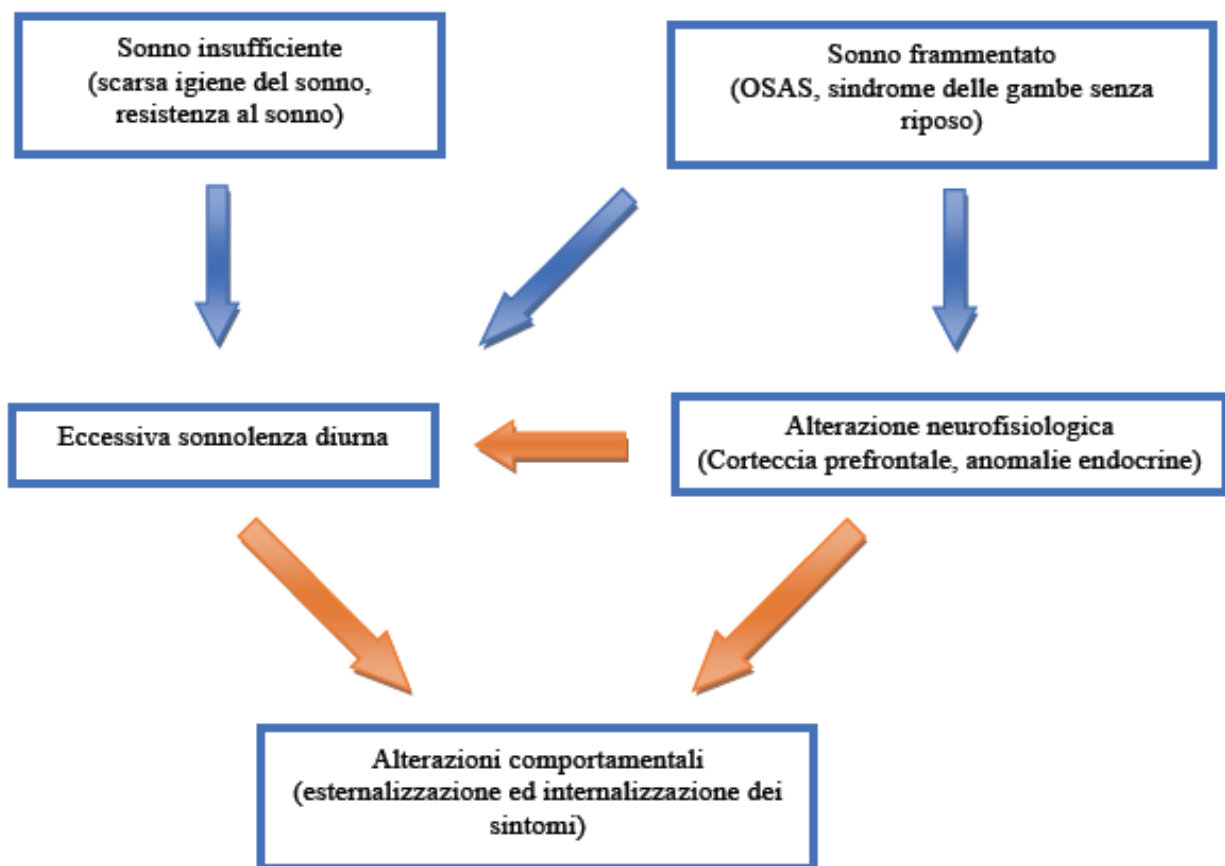


Figura 5: del meccanismo neuroanatomico: correlazione positiva tra OSAS e disturbi del comportamento e dell'apprendimento (Tratto da Nosetti L., et al., 2017; Modificato Hodges E.K., et al., 2012)

Le difficoltà cognitive, in particolare verbali e lessicali, sembrano seguire il pattern respiratorio nei bambini con SDB (Nosetti L., et al., 2017).

Complicanze cardio – vascolari: ipertensione polmonare, cuore polmonare, scompenso cardiaco congestizio; oggi sono diventate molto rare, grazie al miglioramento delle conoscenze in questo campo, che ha condotto ad una più precoce diagnosi e terapia. Sembra che i ricorrenti episodi di ostruzione e desaturazione portino ad una iperattivazione del sistema nervoso simpatico, con effetti nocivi a livello cardiaco. Inoltre il prolungato stato di ipossia e ipercapnia è responsabile di uno stato di stress ossidativo e di un aumento in circolo di mediatori dell’infiammazione, come la Proteina C Reattiva (PCR); questi elementi porterebbero ad un aumento delle resistenze vascolari a disfunzioni endoteliovasali e ad alterazioni del tono vasomotorio, che favorirebbero l’insorgenza di ipertensione sistemica.

L’ipertensione è alla base di fenomeni di rimodellamento cardiaco, tra cui soprattutto ipertrofia del ventricolo sinistro. L’infiammazione sarebbe inoltre un fattore predisponente alla patologia aterosclerotica in età adulta, rendendo l’OSAS una patologia di ancor più grande impatto sulla vita dell’individuo nella sua totalità (Tan H-L., et al., 2013; Bhattachajee R., et al., 2009; Teo D.T., et al., 2013).

L’ipertensione polmonare ed il cuore polmonare sono tra le complicanze cardiovascolari, quelle più severe. La genesi delle complicanze cardiache è multifattoriale ed è schematizzata in figura 6.

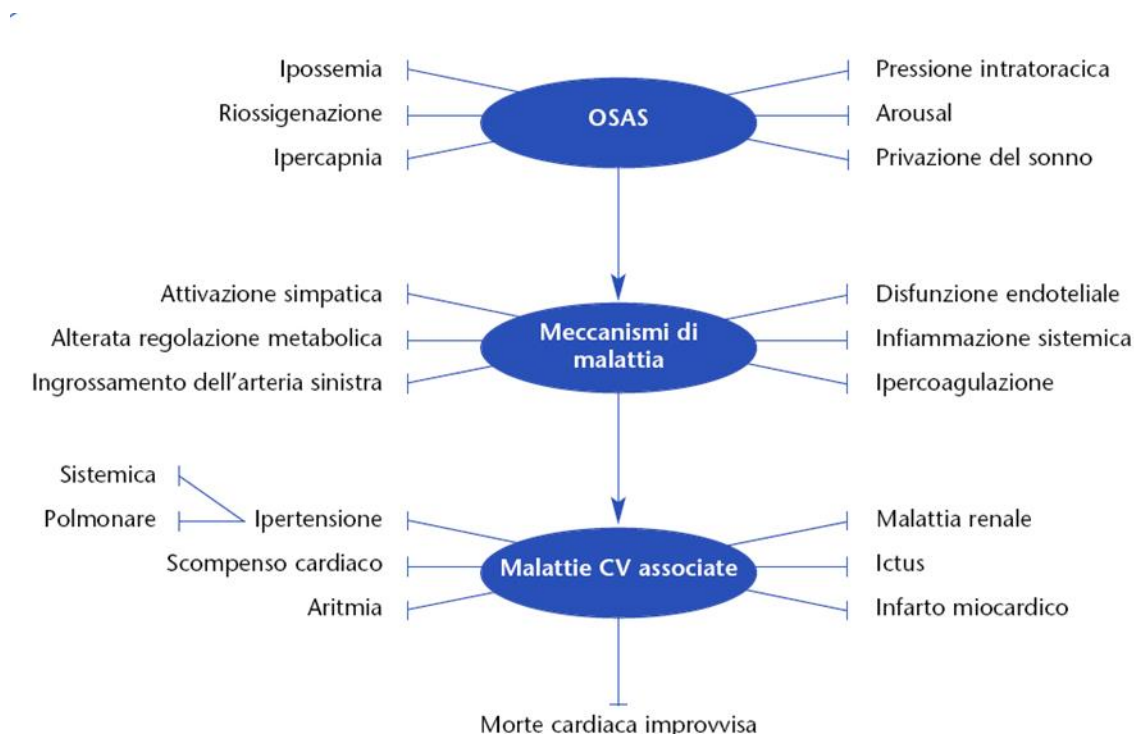


Figura 6: Riassunto schematico delle componenti fisiopatologiche dell’OSAS, dei meccanismi di attivazione della malattia cardiovascolare e della successiva evoluzione della malattia (Tratto da Nosetti L., et al., 2017; Somers V.K., et al., 2008)

L'ipossia e l'ipercapnia aumentano lo sforzo respiratorio con aumento della pressione negativa intratoracica e aumento della pressione trasmurale ventricolare sinistra. Aumenta anche il ritorno venoso al ventricolo destro e la pressione arteriosa polmonare con aumento del postcarico ventricolare destro.

L'ipossia intermittente induce la produzione di radicali liberi, di molecole proinfiammatorie, e riduzione dell'ossido nitrico (NO) con predisposizione all'aterosclerosi e all'ipertensione arteriosa. Nei bambini con OSAS esiste una maggior predisposizione ad eventi cardiovascolari legati all'aumentato tono simpatico con ipertensione arteriosa e ridotta variabilità della frequenza cardiaca, disfunzione endoteliale, disfunzione sisto-diastolica ventricolare, destra e sinistra, alterazioni proinfiammatorie e metaboliche. Il persistere dell'OSAS può portare non solo all'ipertensione polmonare e al cuore polmonare cronico, ma anche allo sviluppo di ipertensione arteriosa sistemica e alla sindrome metabolica (Nespoli L.F., et al., 2009).

Complicanze di crescita: è stata focalizzata l'attenzione sull'associazione tra deficit di crescita e OSAS. I meccanismi, non del tutto chiari, chiamano in causa aspetti come il calo dell'appetito e la disfagia indotta dall'ipertrofia tonsillare, responsabili di un ridotto introito calorico, nonché l'aumentato consumo metabolico indotto dagli sforzi notturni. Inoltre potrebbero essere interessati anche meccanismi squisitamente endocrini, in quanto è stata osservata una riduzione dei livelli circolanti di IGF-1, ormone responsabile del rilascio dell'ormone della crescita (GH); inoltre sembra che ci possano essere alterazioni a carico della secrezione del GH stesso, prodotto durante il sonno non-REM, forse per modificazioni dell'asse ipotalamo-ipofisario indotte dall'ipossiemia notturna (Li A.M., et al., 2003; Nieminen P., et al., 2002).

Complicanze Metaboliche: sembra che l'OSAS possa predisporre alla futura insorgenza della Sindrome Metabolica, caratterizzata da resistenza insulinica, ipertensione arteriosa, obesità e dislipidemia. L'OSAS e l'obesità giocano un ruolo sinergico nella patogenesi di tale condizione. L'insulino-resistenza, in particolare, potrebbe essere correlata all'aumento di citochine infiammatorie in circolo come IL6 e TNF alfa e ad una inibizione delle cellule beta del pancreas indotta dall'ipertono simpatico (Tauman R., et al., 2006; Flint J., et al., 2007).

Nella tabella 5 sono stati riassunte le complicanze presenti nelle OSAS.

Tabella 5: Complicanze presenti nelle OSAS (Tratto da Pavone M., et al., 2016; Modificato da Katz E.S., et al., 2010).

COMPLICANZE DELLE OSAS	
Neurocognitive	
Diminuita qualità di vita	
Comportamento aggressivo	
Scarsa performance scolastica	
Depressione	
Deficit di attenzione	
Iperattività	
Malumore	
Cardiovascolari	
Disfunzione autonoma	
Iperensione sistemica	
Assenza del calo della pressione arteriosa nel sonno	
Disfunzione ventricolare sinistra	
Iperensione polmonare	
Variabilità della frequenza cardiaca alterata	
Alterazione crescita staturo - ponderale	
Metaboliche	
Proteina C-reattiva aumentata	
Insulino-resistenza	
Ipercolesterolemia	
Transaminasi aumentate	
Ridotto insulin-like growth factor	
Ridotta/alterata secrezione di growth hormone	

I possibili approcci terapeutici in caso di OSAS sono (Niespolo A.C., et al., 2018):

- Calo ponderale in caso di obesità
- Terapia farmacologica con antibiotici, decongestionanti e vasocostrittori nasali, steroidi per via inalatoria ed antileucotrieni
- Misure ambientali (riduzione del fumo domestico, profilassi ambientale)
- Terapia ortodontica e riabilitativa miofunzionale
- Adenotonsillectomia
- Correzione dei possibili difetti anatomici specifici (ugulofaringoplastica, chirurgia cranio-facciale, tracheostomia)
- Ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) (Šujanská A., et al., 2014; Alonso-Álvarez ML., et al., 2017).

INQUINAMENTO AMBIENTALE

L'inquinamento è responsabile di un deterioramento della salute respiratoria nella popolazione pediatrica (Annesi.Maesano I., 2014), infatti le evidenze sugli effetti sanitari acuti sono numerose e già oggetto di estese ed aggiornate revisioni (Alessandrini E.R., et al., 2014).

L'attenzione della ricerca si è concentrata principalmente sugli effetti delle polveri aerodisperse, soprattutto del particolato atmosferico con diametro aerodinamico inferiore ai dieci micron (PM10).

Diversi studi hanno evidenziato un'associazione tra effetti sanitari avversi ed esposizioni per breve periodo ad inquinanti gassosi quali il biossido di azoto (NO₂) e l'ozono (O₃). In diversi studi sperimentali gli inquinanti si sono dimostrati in grado di scatenare uno stress ossidativo e una risposta infiammatoria a carico del tessuto polmonare (Alessandrini E.R., et al., 2014).

L'inquinamento atmosferico è definito come la presenza nell'atmosfera di gas e particolato che causano un effetto misurabile sull'essere umano, sugli animali, sulla vegetazione o sui diversi materiali. Queste sostanze non sono presenti normalmente nella composizione dell'aria oppure lo sono ad un livello di concentrazione trascurabile. Gli inquinanti possono essere di origine antropica, cioè prodotti dall'uomo, o naturali. Le fonti d'inquinamento atmosferico *outdoor* antropiche sono fisse (industria) o mobili (traffico sulle strade, aerei...) (Annesi.Maesano I., 2014).

I principali inquinanti atmosferici si dividono in due grandi gruppi distinti:

- Inquinanti primari: liberati nell'ambiente come tali direttamente da fonti industriali fisse o mobili, come il traffico stradale (ossidi di carbonio (CO, CO₂), ossidi di zolfo (SO₂), ossidi di azoto (NO, NO₂, NO_x), idrocarburi leggeri, composti organici volatili (COV), particolato (PM₁₀, PM_{2,5}).
- Inquinanti secondari: (ozono (O₃), perossiacetilnitrato (PAN), aldeidi, chetoni, etc.), generati dalla trasformazione, a determinate condizioni, d'inquinanti primari.
Nelle zone urbane, gli inquinanti secondari si formano nella bassa atmosfera per azione della luce solare e del calore.

Non solo le modalità di produzione e di liberazione dei vari inquinanti sono estremamente varie, ma sono moltissime anche le variabili che possono intervenire nella loro diffusione in atmosfera (Annesi-Maesano I., 2014).

Inquinanti atmosferici Outdoor

I principali inquinanti atmosferici outdoor si dividono in gas e polveri.

Il monossido di azoto (NO) è un gas incolore e inodore che tende a trasformarsi in diossido di azoto (NO₂); le sue fonti sono l'attività e i processi industriali pesanti, il traffico automobilistico e il riscaldamento domestico. Questi gas sono irritanti per l'apparato respiratorio e provocano lesioni infiammatorie irreversibili del tessuto polmonare in caso di forte esposizione (Annesi-Maesano I., 2014).

Nella tabella 6 sono elencati i Limiti Livelli di concentrazione NO_x NO₂ stabiliti dal D.lgs. 155/2010 (arpa.umbria.it/monitoraggi/aria)

Tabella 6: Limiti Livelli di concentrazione NO_x NO₂ stabiliti dal D.lgs. 155/2010 (Tratto da arpa.umbria.it/monitoraggi/aria)

Inquinante	Tipo protezione	Indice statistico	Unità di misura	Soglia Allarme	Limite	Numero sup./anno	Soglia val. sup.		Soglia val. inf.	
							livello	sup./anno	livello	sup./anno
NO _x	vegetazione	media annuale	µg/m ³		30		24		19,5	
NO ₂	salute umana	media oraria	µg/m ³	400 per 3h	200	18/anno	140	18/anno	100	18/anno
	salute umana	media annuale	µg/m ³		40		32		26	

Il monossido di carbonio (CO) si forma sempre nei fenomeni di combustione incompleta; le sue fonti principali si ritrovano nel riscaldamento industriale, nel traffico automobilistico e nelle molteplici attività e processi industriali. La sua nocività sta essenzialmente nel fatto che si fissa stabilmente all'emoglobina del sangue, impedendone la normale funzione trasportatrice dell'ossigeno.

Nella tabella 7 sono elencati i Limiti Livelli di concentrazione CO stabiliti dal D.lgs. 155/2010 (arpa.umbria.it/monitoraggi/aria).

Tabella 7: Limiti Livelli di concentrazione CO stabiliti dal D.lgs. 155/2010 (Tratto da arpa.umbria.it/monitoraggi/aria)

Inquinante	Tipo protezione	Indice statistico	Unità di misura	Soglia Allarme	Limite	Numero sup./anno	Soglia val. sup.		Soglia val. inf.	
							livello	sup./anno	livello	sup./anno
Monossido di Carbonio - CO	salute umana	massimo su 24ore della media mobile 8h	mg/m ³		10		7		5	

I composti organici volatili (COV) provengono da attività e processi industriali, da riscaldamento domestico e industriale e dall'evaporazione del carburante. Sono frutto di complesse reazioni chimiche note chiamate "smog fotochimico". Queste sostanze possono provocare anemia, disturbi nervosi, leucemia, ma soprattutto un incremento del rischio di patologie oncologiche. Combinati con altri agenti tossici, potrebbero contribuire allo sviluppo di malattie ematologiche ed alterazioni genetiche, infatti ricordiamo che alcuni come il benzene, sono riconosciuti come mutageni e capaci di indurre asma (Annesi.Maesano I., 2014).

L'ozono (O₃) è un irritante per tutte le membrane mucose ed una esposizione critica e prolungata può causare tosse, mal di testa e perfino edema polmonare e si forma in seguito a complesse reazioni chimiche tra i COV e i NOX in presenza di radiazione solare e temperatura elevata.

È fra gli inquinanti atmosferici, quello che svolge una marcata azione fitotossica nei confronti degli organismi vegetali, con effetti immediatamente visibili di necrosi fogliare ed effetti meno visibili come alterazioni enzimatiche e riduzione dell'attività di fotosintesi. Pertanto in situazioni di "allarme" le persone più sensibili e/o a rischio è consigliabile rimangano in casa. Essendo un potente ossidante l'O₃ attacca i tessuti delle vie aeree, provoca disturbi alla respirazione e aggrava gli episodi di asma. La sua reattività danneggia quindi i tessuti polmonari, ne riduce la funzionalità e ne aumenta la sensibilità ad altre sostanze irritanti; pertanto, non colpisce solamente i soggetti con l'apparato respiratorio danneggiato, come gli asmatici, ma anche gli adulti sani e i bambini (Annesi-Maesano I., 2014).

L'Organizzazione Mondiale per la Sanità (O.M.S.), al fine di ridurre il pericolo di danni acuti e cronici e per assicurare un ulteriore margine di sicurezza, raccomanda i seguenti valori di esposizione all'Ozono:

- 150 - 200 µg/m³ per esposizione di 1 ora
- 100 - 120 µg/m³ per esposizione di 8 ore

Nella tabella 8 sono descritti i limiti livelli di concentrazione stabiliti dal D.lgs. 155/2010 e nella tabella 9 troviamo la classificazione della qualità dell'aria in relazione alla presenza di ozono (Tratto da arpa.umbria.it/monitoraggi/aria).

Tabella 8: Limiti Livelli di concentrazione di O₃ stabiliti dal D.lgs. 155/2010 (Tratto da arpa.umbria.it/monitoraggi/aria)

Inquinante	Tipo protezione	Indice statistico	Unità di misura	Valore bersaglio		Ob. lungo termine	Soglia informazione	Soglia allarme
				livello	sup.			
Ozono	salute umana	massimo giornaliero della media mobile 8h	µg/m ³	120	25/anno media su 3 anni	120		
		media oraria	µg/m ³				180	240
	vegetazione	AOT40 da maggio a luglio	µg/m ³ ·h	18000	media su 5 anni	6000		

Tabella 9: livelli della qualità dell'aria, in riferimento alla presenza di Ozono (Tratto da arpa.umbria.it/monitoraggi/aria)

■ **LIVELLO 0**

media di 1 ora inferiore a 180 µg/m³: non vi sono particolari raccomandazioni.

■ **LIVELLO 1 (soglia di informazione)**

media di 1 ora superiore a 180 µg/m³: sono previste raccomandazioni per i soggetti più sensibili

Raccomandazioni

- I soggetti più sensibili (bambini, anziani, asmatici, bronchitici cronici, cardiopatici) devono evitare di svolgere attività fisica anche moderata all'aperto, come camminare velocemente, in particolare nelle ore più calde ed assolate.
- Gli adolescenti devono evitare di svolgere negli stessi periodi attività fisica intensa all'aperto.

■ **LIVELLO 2 (soglia di allarme)**

media di 1 ora superiore a 240 µg/m³: sono previste raccomandazioni per tutta la popolazione

Raccomandazioni

- 2 I soggetti più sensibili devono evitare di svolgere qualsiasi attività fisica all'aperto, in particolare nelle ore più calde ed assolate.
- Gli adolescenti devono evitare di svolgere negli stessi periodi attività fisica anche moderata all'aperto.
- Tutta la popolazione e quindi anche i soggetti meno sensibili come gli adulti sani, devono evitare di svolgere intensa attività fisica all'aperto, come ad esempio correre, nelle ore più calde ed assolate.

L'anidride solforosa o biossido di zolfo (SO₂) è un gas incolore, irritante. Le sue fonti principali sono costituite da attività e processi industriali che necessitano di molta energia (raffinerie, acciaierie, centrali termoelettriche, etc.), dal riscaldamento domestico (l'uso del metano ha ridotto drasticamente l'emissione di questa sostanza) e dal traffico veicolare pesante (trazione diesel). L'SO₂ contribuisce all'insorgere ed al peggioramento delle affezioni delle vie respiratorie (tosse persistente, bronchite, sinusiti); concentrazioni molto forti possono causare la distruzione dei tessuti polmonari (Annesi-Maesano I., 2014).

Nella tabella 10 possiamo vedere i limiti livelli di SO₂ di concentrazione stabiliti dal D.lgs. 155/2010 (Tratto da arpa.umbria.it/monitoraggi/aria).

Tabella 10: limiti livelli di SO₂ di concentrazione stabiliti dal D.lgs. 155/2010 (arpa.umbria.it/monitoraggi/aria).

Inquinante	Tipo protezione	Indice statistico	Unità di misura	Soglia Allarme	Limite	Numero sup./anno	Soglia val. sup.		Soglia val. inf.	
							livello	sup./anno	livello	sup./anno
SO ₂	salute umana	media oraria	µg/m ³	500 per 3h	350	24/anno				
	salute umana	media 24ore	µg/m ³		125	3/anno	75	3/anno	50	3/anno
	ecosistemi	media annuale	µg/m ³		20					
	ecosistemi	media invernale	µg/m ³		20		12		8	

Le polveri rappresentano l'inquinante che oggi è considerato di maggiore impatto nelle aree urbane. In particolare, cresce l'attenzione per il particolato fine composto di particelle di diametro inferiore a 2,5 micron (PM_{2,5}) che, per le sue caratteristiche chimico-fisiche, è il maggior responsabile degli effetti tossici del PM. Tra i disturbi respiratori attribuiti al particolato fine e ultrafine (PM₁₀ e soprattutto PM_{2,5}) vi sono patologie acute (attacchi d'asma e sintomi respiratori, soprattutto nei soggetti che soffrono di malattie polmonari) e croniche a carico dell'apparato respiratorio (declino della funzione respiratoria, asma, bronchiti, enfisema, allergia, tumori) e cardiocircolatorio (peggioramento dei sintomi cardiaci in soggetti predisposti).

Il PM urbano è responsabile anche di un eccesso di mortalità cardiorespiratoria prematura.

Il meccanismo con cui il PM interferisce con l'organismo non è ancora stato chiarito. Le particelle di diametro minore possono penetrare più profondamente nelle vie aeree e qui rilasciare parte delle sostanze inquinanti (Idrocarburi Policiclici Aromatici [IPA], SO₂ e NOx...) trasportate. Le nanopolveri penetrerebbero nelle cellule, rilasciando direttamente le sostanze trasportate, con evidente maggior rischio. È stato osservato che sono necessari solo sette giorni con livelli di PM₁₀

sopra la soglia limite per scatenare un fenomeno di riprogrammazione genetica. Alcuni studi hanno evidenziato come il livello di metilazione del DNA – ovvero l’aggiunta di particolari gruppi chimici a regioni specifiche di DNA– negli esposti sia differente rispetto a quello di soggetti non esposti (Annesi-Maesano I., 2014).

Nella tabella 11 descritti i limiti livelli di concentrazione di particolato PM₁₀ e PM_{2,5} stabiliti dal D.lgs. 155/2010.

Tabella 11: Limiti Livelli di concentrazione di particolato PM₁₀ e PM_{2,5} stabiliti dal D.lgs. 155/2010 (tratto da arpa.umbria.it/monitoraggi/aria).

Inquinante	Tipo protezione	Indice statistico	Unità di misura	Soglia Allarme	Limite	Numero sup./anno	Soglia val. sup.		Soglia val. inf.	
							livello	sup./anno	livello	sup./anno
PM10	salute umana	media 24ore	µg/m³		50	35/anno	35	35/anno	25	35/anno
	salute umana	media annuale	µg/m³		40		28		20	

Inquinante	Tipo protezione	Indice statistico	Unità di misura	limite per l'anno 2008	limite per l'anno 2009	limite per l'anno 2010	limite per l'anno 2011	limite per l'anno 2012	limite per l'anno 2013	limite per l'anno 2014	limite per l'anno 2015	livello Soglia val. sup.	Livello Soglia val. inf.
PM2,5	salute umana	media annuale	µg/m³	≤ 30	≤ 29	≤ 29	≤ 28	≤ 27	≤ 26	≤ 26	≤ 25	17	12

Inquinanti atmosferici Indoor

Le sostanze in grado di alterare la qualità dell'aria indoor possono essere classificate come:

- agenti chimici
- agenti fisici
- agenti biologici

Provengono in parte dall'esterno (inquinamento atmosferico outdoor, pollini), ma molti sono prodotti da fonti interne.

Le principali fonti interne di inquinamento sono rappresentate da: occupanti (uomo, animali), polvere (ottimo ricettacolo per i microrganismi), strutture, materiali edili, arredi, impianti (condizionatori, umidificatori, impianti idraulici) e aria esterna (Tratto da http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4389&area=indor&menu=vuoto; 2015).

Bioeffluenti e contaminanti biologici

Il corpo umano può emettere composti chimici i cosiddetti “*bioeffluenti*”, che non raggiungono quasi mai delle concentrazioni nocive per la salute, molti sono caratterizzati da un odore sgradevole.

Generalmente all'aumentare del numero delle persone presenti in un ambiente confinato e in assenza di adeguata ventilazione, si produce un progressivo deterioramento della qualità dell'aria (aria viziata), che può essere percepita come più o meno sgradevole a causa dall'aumento della concentrazione dei bioeffluenti.

L'anidride carbonica (CO₂), principale gas metabolico prodotto dall'uomo, è utilizzata come indicatore della qualità dell'aria in ambiente indoor.

Le persone sono anche sorgenti di “*contaminanti biologici*” attraverso la desquamazione dell'epidermide e, soprattutto, l'emissione di goccioline saliva (goccioline di Flügge) immesse nell'ambiente con la fonazione, la tosse o lo starnuto. Queste possono rimanere sospese in aria e veicolare agenti infettivi di numerose malattie.

Processi di combustione

Molte attività degli esseri viventi contribuiscono a inquinare l'aria degli ambienti chiusi. Un esempio dei principali è il fumo di tabacco passivo (ETS), che apporta significative concentrazioni

di nicotina, sostanze irritanti, tossiche e cancerogene; si ricordano inoltre i processi di combustione di petrolio, gas, cherosene, carbone e legno.

I processi di combustione per la cottura dei cibi e il riscaldamento degli ambienti contribuiscono all'aumento della concentrazione di ossido e biossido di azoto (NO ed NO₂), anidride carbonica (CO₂) e monossido di carbonio (CO).

In considerazione della crisi economica e delle politiche energetiche che incentivano l'impiego e la diffusione di stufe a legna e caminetti, è aumentato l'interesse della comunità scientifica nei confronti dei fenomeni di inquinamento indoor, dal momento che da questo tipo di combustione derivano emissioni di inquinanti chimici pericolosi, come: monossido di carbonio (CO), composti organici volatili (COV), particolato fine carbonioso (soot) e idrocarburi policiclici aromatici (IPA).

Materiali da costruzione e prodotti per la pulizia

I materiali utilizzati per la costruzione e l'arredamento possono rappresentare un'altra importante fonte di inquinamento indoor. Dopo il completamento di un edificio vi è il rischio di emissione di grandi quantità di COV dai materiali sintetici nuovi. Tale rischio diminuisce con il passare dei mesi, ma contemporaneamente inizia il degrado fisiologico dell'edificio e quindi il rilascio di altre sostanze pericolose, come l'amianto (ancora presente in ambito residenziale). Per questo possiamo affermare che il problema delle emissioni perdura durante tutto il ciclo di vita utile dell'edificio.

Altre potenziali fonti indoor di inquinamento sono i prodotti per la pulizia e la manutenzione della casa quali prodotti antiparassitari, colle, adesivi e solventi.

Ricordiamo infine le sostanze inquinanti che derivano da strumenti di lavoro come stampanti, plotter e fotocopiatrici e prodotti per l'hobbistica (colle).

Impianti di condizionamento

Gli impianti di condizionamento possono rappresentare pericolose fonti di inquinamento biologico o chimico specie se mal progettati, in cattivo stato di pulizia e manutenzione. Colonie di microrganismi possono annidarsi e moltiplicarsi negli impianti in cui vi è presenza di acqua, per lo più stagnante, come: umidificatori e condizionatori di aria, vaporizzatori, sistemi di riscaldamento, frigoriferi autosbrinatori, impianti idrici.

Inoltre una errata collocazione delle prese d'aria in prossimità di aree ad elevato inquinamento, come strade molto trafficate, parcheggi o autofficine, possono determinare la penetrazione di inquinanti dall'esterno.

Di recente è stato riscontrato che alcune sostanze chimiche chiamate interferenti endocrini (IE), presenti nell'ambiente e negli alimenti, possono alterare l'equilibrio ormonale degli organismi viventi, anche a dosi molto basse. L'elenco di queste sostanze, non è definitivo e comprende:

- sostanze che persistono a lungo nell'ambiente e si concentrano negli organismi viventi, e quindi anche negli alimenti
- alcuni pesticidi
- alcune sostanze non persistenti, ma con cui spesso entriamo in contatto nella nostra vita quotidiana, ad esempio, attraverso le plastiche, come ftalati e bisfenolo.

Nella tabella 12 possiamo trovare i principali agenti indoor e le loro fonti (Tratto da http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4389&area=indor&menu=vuoto; 2015).

Tabella 12: Principali agenti indoor e potenziali fonti interne (Tratto da www.salute.gov.it)

FONTI	INQUINANTI
Processi di combustione a gas o carbone per riscaldare e/o cucinare, camini e stufe a legna, gas di scarico veicoli	Prodotti di combustione (CO, NO _x , SO ₂ , particolato)
Materiali da costruzione e isolanti	amianto, fibre vetrose artificiali, Particolato, Radon; Agenti biologici (per presenza di umidità e/o polvere)
Materiali di rivestimento e moquette	formaldeide, acrilati, COV e Agenti biologici (per presenza di umidità e/o polvere)
Arredi	formaldeide, COV e Agenti biologici (per presenza di umidità e/o polvere)
Liquidi e prodotti per la pulizia	alcoli, fenoli, COV
Fotocopiatrici	ozono (O ₃), polvere di toner, idrocarburi volatili (COV)
Fumo di sigaretta	idrocarburi policiclici, COV formaldeide, CO, particolato fine
Impianti di condizionamento	CO ₂ e COV (per scarso numero di ricambi orari o eccesso di riciclo); Agenti biologici (per mancanza di pulizia/manutenzione)
Polvere	Agenti biologici (allergeni indoor: acari)
Individui	CO ₂ e Agenti biologici (batteri, virus ecc.)
Animali	Allergeni indoor (peli ecc)
Sorgenti naturali (lave, tufi, graniti, ecc.)	Radon

Evoluzione dell'inquinamento

Negli ultimi decenni è stato riscontrato una riduzione dell'inquinamento nei paesi industrializzati, legato alla modernizzazione delle industrie e alla creazione di regolamenti in materia di trattamento dei rifiuti, all'espansione della produzione di energia elettrica e alle modifiche delle auto, anche se tale riduzione è a volte insufficiente per alcuni inquinanti e in alcune città in termini di emissioni o di concentrazioni. Così le concentrazioni di SO₂, NO₂, piombo, indice di fumo nero o di PM₁₀ hanno subito una riduzione, mentre per l'inquinamento da PM_{2,5} e O₃, così non è stato. L'inquinamento da PM_{2,5} è sempre presente a valori superiori a quelli preconizzati dall'OMS (media annuale di 10 µg/m³).

L'inquinamento da O₃ sembra essere in aumento nella maggior parte delle città nei periodi estivi. Nonostante il benzene non sia più presente nella benzina, il suo declino non è sufficiente, anche se le concentrazioni nelle aree urbane sono tutte al di sotto del valore limite fissato a 10 µg/m³ per decreto (Annesi-Maesano I., 2014).

Ben sappiamo che gli inquinanti sono dannosi per la salute degli esseri viventi in particolare nell'età pediatrica e tale impatto dipende anche da vari fattori come la quantità di inquinante nell'aria, la durata dell'esposizione e la pericolosità dell'inquinante stesso. La risposta all'esposizione all'inquinamento atmosferico dipende da una variabilità interindividuale ora ben documentata (Tabella 13) (Annesi-Maesano I., 2014).

Tabella 13: Fattori che influenzano la risposta all'inquinamento atmosferico nel bambino (Tratto da Annesi-Maesano I., 2014)

Fattori che influenzano la risposta all'inquinamento atmosferico nel bambino.
Familiarità per asma ed allergia
Fattori alimentari: <ul style="list-style-type: none">• Vitamine C ed E
Fattori genetici <ul style="list-style-type: none">• Polimorfismi dei geni legati allo stress ossidativo (NQO1, GSTM1, GSTP1) che intervengono nelle risposte cliniche, funzionali e biologiche all'ozono e alla combinazione pollini più particelle diesel• Polimorfismi legati all'azione della glutathione-S-transferasi (GST): GSTM1...• Polimorfismi della risposta infiammatoria (TNF) all'ozono
Ineguaglianze di esposizione all'inquinamento

Gli effetti sulla salute possono essere di piccola entità e reversibili (sintomo respiratorio), debilitanti (aggravamento dell'asma) o fatali (decesso per disturbi respiratori nel periodo post-neonatale). Alcuni studiosi hanno dimostrato che l'esposizione del feto all'inquinamento può portare ad un ritardo di crescita intrauterina, un basso peso alla nascita o un parto pretermine, eventi associati ai disturbi respiratori e alla mortalità infantile (figura 7).

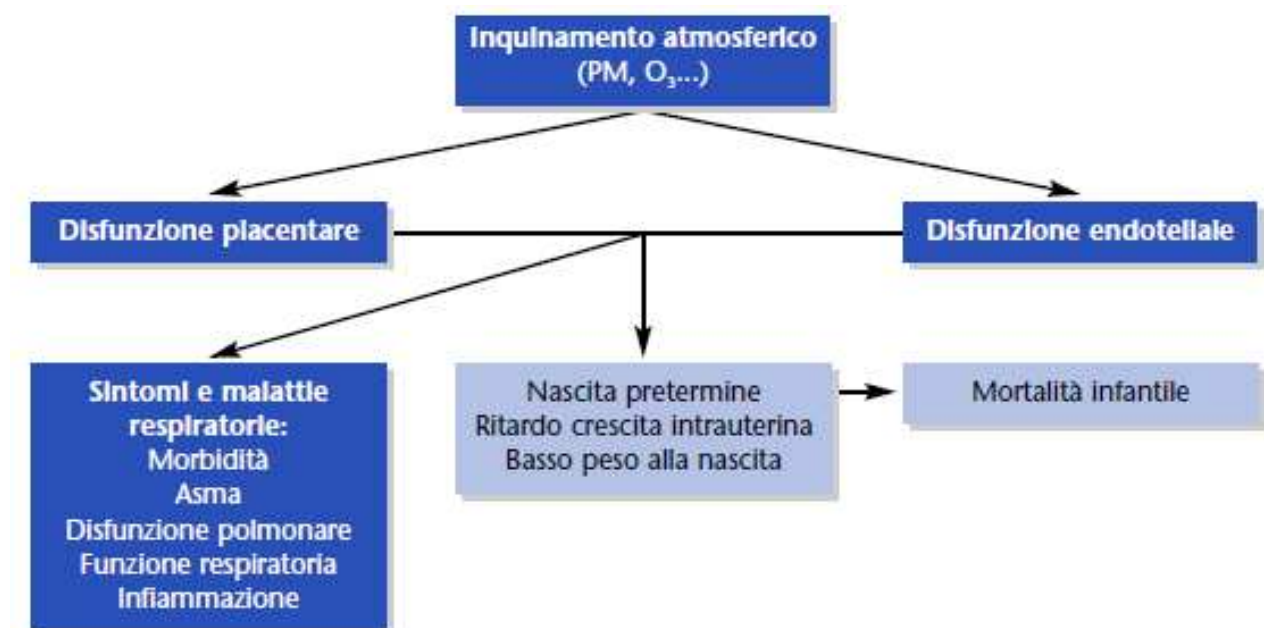


Figura 7: Esposizione precoce all'inquinamento e disturbi respiratori. PM, particolato atmosferico; O₃, ozono (Tratto da Annesi-Maesano I., 2014).

Gli effetti sulla salute possono essere (Annesi-Maesano I., 2014):

Effetti a breve termine: aggravamento di sintomi respiratori ed asma, aumento dei ricoveri per asma e numero di visite in Pronto Soccorso e Guardia Medica, incremento del consumo di farmaci per asma.

Effetti a lungo termine: effetti negativi sullo sviluppo funzionale dei polmoni in termini di danni reversibili alle funzioni polmonari e di riduzione cronica dei tassi di crescita dei polmoni nel caso di esposizione al PM₁₀, comparsa di asma e delle sue complicanze, incremento della prevalenza e dell'incidenza di tosse e bronchiti.

Alcuni studi hanno chiaramente mostrato come il tasso di crescita del volume espiratorio forzato (*Forced Expiratory Volume*, FEV) durante l'adolescenza sia significativamente ridotto in coloro che hanno vissuto nelle zone più inquinate dal traffico (Avol E.L., et al., 2001; Gauderman W.J., et al., 2004; Gauderman W.J., et al., 2007).

DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO ED INQUINAMENTO

In letteratura è documentato che i disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica sono associati ad esposizioni nell'ambiente di vita (*indoor*), come il fumo passivo e la presenza di umidità/muffe e nell'ambiente esterno (*outdoor*), come ad esempio quelle derivanti da traffico autoveicolare o fonti industriali (Pirastu R., et al., 2014) (Figura 8).

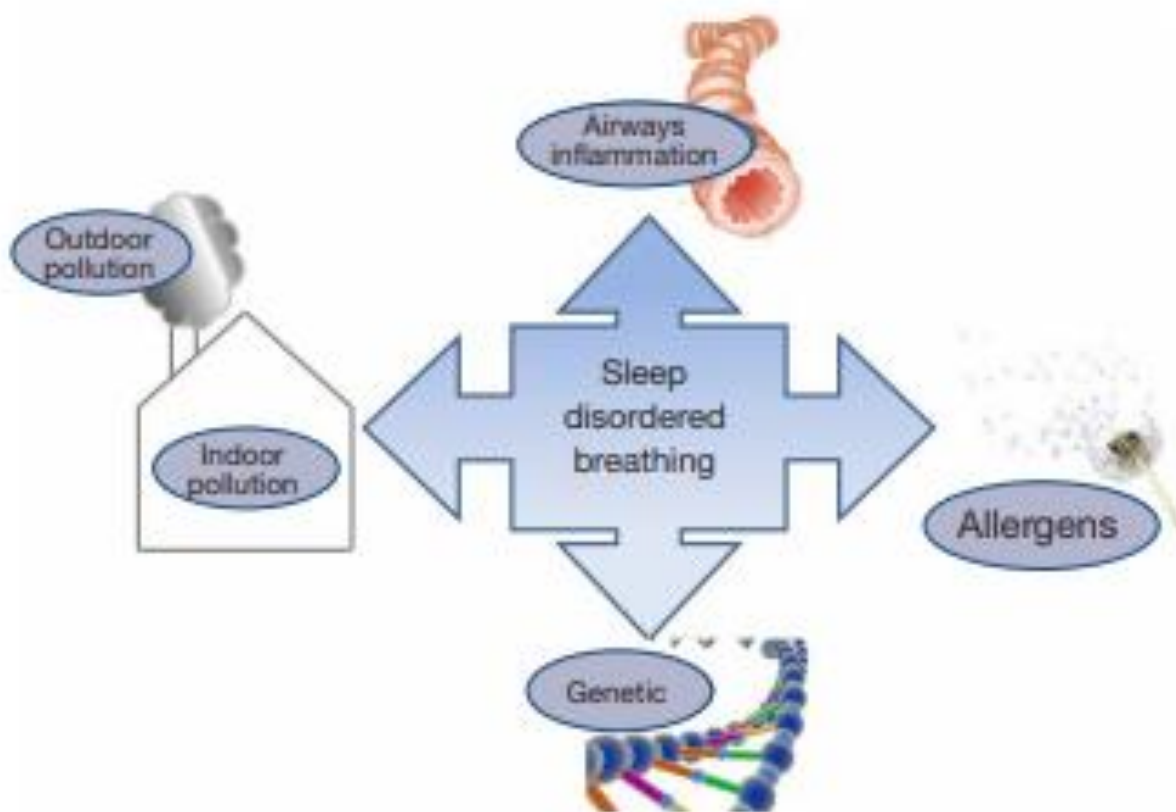


Figura 9: Meccanismi patogenetici alla base dei disturbi respiratori nel sonno ed inquinamento ambientale (Tratto da Tenero L., et al., 2017)

Negli ultimi anni sono infatti stati eseguiti alcuni studi, che hanno evidenziato una correlazione positiva tra inquinamento atmosferico e incidenza di SDB in età pediatrica.

Si ritiene che la distribuzione geografica delle malattie respiratorie del sonno pediatrica sia influenzata dall'inquinamento atmosferico e, di conseguenza, dalla presenza di industrie, stazioni ferroviarie, congestione veicolare e alta intensità di trasporto. In particolare, il ruolo dell'inquinamento atmosferico ambientale tra la popolazione pediatrica è stato spesso esaminato come fattore causale per le malattie respiratorie (Manzoni F., et al., 2018; Bates D.V., 1995; Bedeschi E., et al., 2007; Brauer M., et al., 2002; Nicolai T., et al., 2003; Sestini P., et al., 2005;

Vigotti M. A., et al., 2007; Orazzo F., et al., 2009; Filonzi et al., 2016) e per le infezioni respiratorie (Prieto C.M.J., et al., 2007).

Inoltre l'inquinamento atmosferico si è associato al numero di ricoveri ospedalieri per le malattie respiratorie nei bambini e negli adolescenti (Jasinski R., et al., 2011), con malattie respiratorie croniche, con frequenti respiratorie acute nei bambini (Kukec A., et al., 2013), e con l'esacerbazione o lo sviluppo di sintomi di asma (D'Amato G., et al., 2013; D'Amato G., et al., 2015; Esposito S., et al., 2014).

D'altra parte, pochi autori hanno concentrato la loro attenzione sul rapporto tra l'inquinamento ambientale ed SDB nei bambini (Manzoni F., et al., 2018).

Uno studio trasversale di Abou-Khadra M.K., et al., 2014 ha analizzato l'associazione tra esposizione a PM₁₀ (particolato con diametro aerodinamico $\leq 10 \mu\text{m}$) e disturbi del sonno nei pazienti tra i 6 ei 13 anni, reclutati da quattro scuole elementari in Egitto localizzate in due distretti con grandi differenze in PM₁₀. È stata osservata un'associazione significativa, in particolare, l'esposizione a PM₁₀ è stata associata a disturbi dell'avvio e del mantenimento del sonno.

Anche se non è stata trovata alcuna associazione statisticamente significativa tra il PM₁₀ ed i disturbi respiratori nel sonno, è importante notare la relazione tra qualità del sonno e inquinamento ambientale (Manzoni F., et al., 2018).

Zanobetti et al. (2010) hanno studiato il rapporto tra i livelli di PM₁₀ e SDB negli adulti in sette aree urbane negli States e ha riferito che i livelli crescenti di particolato giornaliero in estate sono associati con aumentati disturbi respiratori nel sonno e riduzione della percentuale di efficienza del sonno.

Alcuni autori hanno suggerito un'influenza degli inquinanti atmosferici sul sistema nervoso centrale, poiché è stato segnalato che le particelle possono traslocare dal naso fino al nervo olfattivo e al cervello (Elder A., et al. 2006; Wang, B., et al., 2007), causando una risposta infiammatoria e cambiamenti nei livelli dei neurotrasmettitori. Tali conseguenze potrebbero essere correlate agli effetti negativi sul sonno, sulla sua durata e sull'architettura (Kleinman M.T., et al., 2008).

Altri studi hanno ipotizzato che l'inquinamento possa influenzare centri di controllo ventilatori del sistema nervoso centrale e che il particolato scateni una risposta infiammatoria nasale e faringea, provocando un incremento della resistenza delle vie aeree superiori ed una riduzione della pervietà delle vie aeree ((Manzoni F., et al., 2018; De Meo D.L., et al., 2004; Mehra R., et al., 2008).

Un'analisi di popolazione di 6811 bambini tra 1 e 4 anni, è stata eseguita nel Regno Unito (Leicestershire), per determinare la prevalenza, la severità e i fattori di rischio per russamento; i dati ottenuti, hanno evidenziato che il russamento abituale è associato all'esposizione agli inquinanti atmosferici (Kuehni C.E., et al 2008; Manzoni F., et al., 2018).

Importante è poi lo studio che ha analizzato il rapporto tra la qualità dell'aria e la prevalenza del russamento abituale nei bambini in età scolare in cinque distinti quartieri di Teheran, caratterizzati da notevoli differenze nella composizione dell'aria e, conseguentemente, nella concentrazione di inquinanti atmosferici (Kheirandish-Gozal L., et al. 2014) (figura 9). È stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra la prevalenza del russamento abituale e l'inquinamento atmosferico ambientale, anche considerando l'influenza di altri fattori, come l'età, il sesso, la storia clinica, i componenti della storia familiare (Manzoni F., et al., 2018).

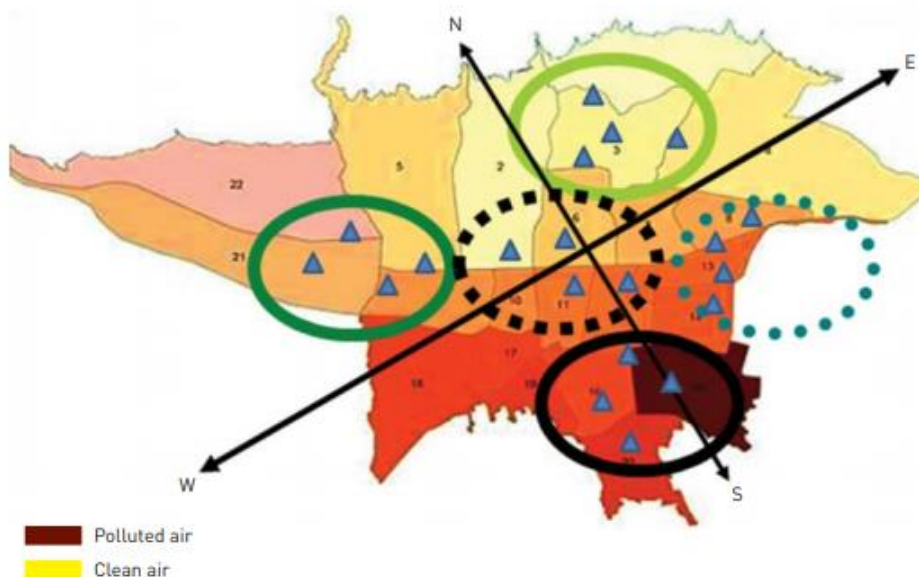


FIGURE 1 Representative map of the city of Tehran based on air pollution reports for the years 2006–2007. The five regions from which schools were selected for the present survey are indicated by ellipses. A green solid line indicates very low pollution levels and a black solid line indicates very high pollution levels. Dotted lines indicate intermediate–high (black) or low (green) pollution levels. Colours ranging from burgundy (polluted air) to yellow (clean air) represent a scale of intensity of pollution. Blue triangles indicate school locations.

Figura 9: Composizione dell'aria, inquinamento e disturbi respiratori nel sonno (Tratto da Kheirandish-Gozal L., et al. 2014)

Sembra inoltre che tale effetto dannoso, seppur implicato anche nello sviluppo dell'asma, non raggiunga altrettanta significatività per quest'ultima come per il russamento (Carroll J.L., 1992). La presenza di tale correlazione, la quale permane nonostante l'eliminazione dell'effetto sinergico di altri noti fattori di rischio, viene messa in relazione al possibile ruolo svolto dall'infiammazione cronica delle alte vie aeree nello sviluppo di ipertrofia adenotonsillare e quindi nell'emergenza di russamento abituale. Questa considerazione nasce dai risultati di alcuni studi, i quali hanno

riscontrato una costante presenza d'infiammazione delle vie aeree superiori sia nei bambini con russamento primario che in quelli con OSAS conclamata (Bhattacharjee R., et al., 2009; Tauman R., et al., 2006).

Nei bambini in età scolare, i disturbi respiratori nel sonno possono portare ad importanti complicanze, anche nelle performances scolastiche. Questo aspetto è stato studiato da Gozal (1998), che ha analizzato la prevalenza di anomalie nello scambio dei gas sonno-associati (SAGEA) tra i bambini della scuola elementare, le cui performances erano più basse del 10° centile della loro classe. SAGEA è risultata frequentemente presente negli studenti con scarso rendimento (Manzoni F., et al., 2018).

Fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta è una miscela complessa contenente sino a circa 4.000 distinte sostanze chimiche tossiche. Tra queste oltre alla nicotina, troviamo ammoniaca, arsenico, metanolo, toluene, benzene, naftalene, stirene, uretano, acido cianidrico, DDT, monossido di carbonio, e tanti altre (Figura 10). Più di 60 di queste sostanze aumentano in modo statisticamente rilevante il rischio di contrarre malattie negli esseri umani e negli animali. Attualmente 1,3 miliardi di persone fumano o consumano tabacco e circa 5 milioni muoiono ogni anno a causa del fumo (Hwang S.H., et al., 2012).

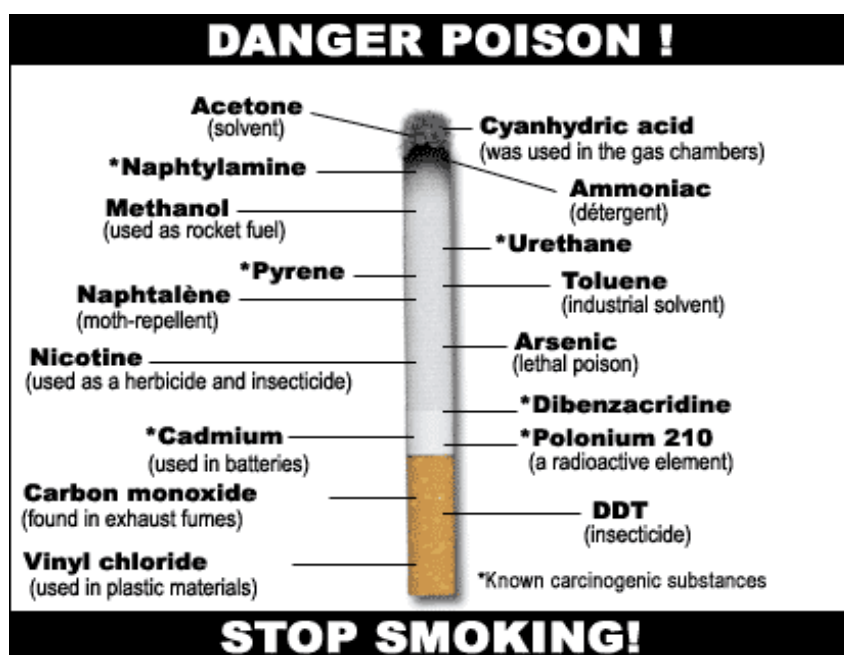


Figura 10: Sostanze tossiche presenti nella sigaretta

Nonostante siano state condotte numerose campagne per la prevenzione e riduzione del fumo come la legge Sirchia entrata in vigore il 20 gennaio 2003 (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 16.01.2003 n° 3), gli esseri umani, in particolare i bambini subiscono ancora un'esposizione significativa nelle loro case ed anche nei luoghi pubblici come scuola, ristoranti, auto (Hwang S.H., et al., 2012).

L'esposizione del bambino in ogni periodo della vita, dalle prime fasi dello sviluppo embrionale, alla nascita e nell'adolescenza può provocare alterazioni permanenti a livello delle alte vie con importanti ripercussioni nel futuro del paziente.

L'abitudine al fumo espone a conseguenze negative sul benessere fetale come ad una nascita pretermine, ritardo di crescita intrauterino (IUGR) e mortalità perinatale (Hwang S.H., et al., 2012).

Numerosi studi hanno confermato il ruolo nocivo del fumo nello sviluppo così come nell'esacerbazione dei Disturbi Respiratori nel Sonno (Jara S.M., et al., 2015; Zhu Y., et al., 2013).

Si stima infatti che l'abitudine al fumo della madre durante la gravidanza si associ a una maggior incidenza di russamento nel bambino.

Tenendo conto di tutti i possibili fattori confondenti come l'età, il sesso e l'etnia, solo l'effetto del fumo parentale mantiene una significatività statistica come fattore di rischio per i Disturbi Respiratori nel Sonno, in modo più accentuato se entrambi i genitori fumano e particolarmente nei bambini al di sotto dell'anno di vita (Kuehni C.E. et al., 2008).

Partendo da tali considerazioni, è pertanto fondamentale comprendere come si debbano consolidare strategie e politiche al fine di proteggere la salute degli individui ed in particolare della popolazione pediatrica.

FATTORI DI RISCHIO COSTITUZIONALI

Vi sono infine alcuni fattori di rischio costituzionali che possono intervenire sulla patogenesi dei SDB. Nello specifico: obesità, allergie, familiarità, malocclusione e presenza di palato ogivale.

Obesità

La prevalenza di obesità in età pediatrica sta aumentando in tutto il mondo e con essa una serie di complicanze correlate sia di tipo fisico che psicologico- sociale.

L'obesità promuoverebbe delle alterazioni metaboliche e infiammatorie e tali da provocare SDB (Alonso-Álvarez M.L., et al., 2017).

In uno studio del 2012 Gozal D., et al., affermava che la durata del sonno nei bambini al momento sembrava essere diminuita, mentre i tassi di obesità reciproca aumentati; inoltre, l'aumento dei tassi di obesità pediatrica ha aumentato notevolmente il rischio di OSAS nei bambini. L'obesità e l'OSAS, secondo l'autore, condividono percorsi comuni e portano ad effetti amplificatori reciproci.

La quantità inadeguata di sonno o l'interruzione dell'architettura del sonno portano ad alterazioni di alcuni dei neuropeptidi che regolano l'appetito, come un aumento dei livelli di grelina, ridotti livelli di leptina e ridotta attività biologica centrale dell'orexina, con l'effetto di promuovere una maggiore assunzione di cibo (Figura 11).

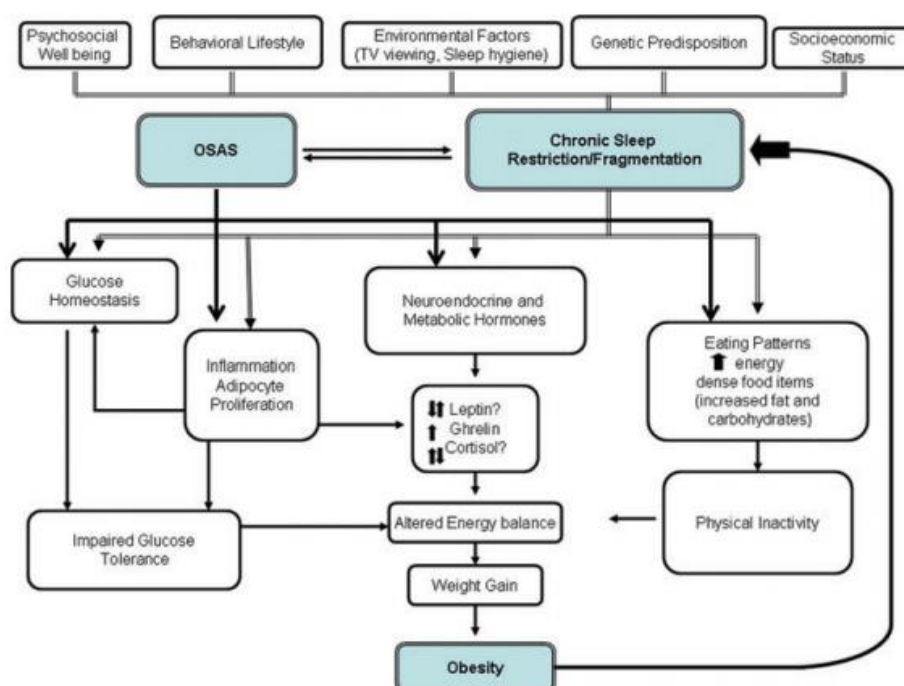


Figura 11: Interazione tra riduzione della quantità di sonno e frammentazione del sonno, OSAS ed obesità in età pediatrica (Tratto da Gozal D., et al., 2012).

Multipli fattori possono ritenersi responsabili dell'incrementato rischio di tale patologia in bambini e adolescenti, tra i quali alterazioni strutturali delle alte vie aeree, ipertrofia adenotonsillare, ed eccesso di adipe localizzato intorno al faringe.

Altri possibili meccanismi da prendere in considerazione sono eventuali anomalie della funzione polmonare. L'obesità comporta spesso un'adiposità centrale e un eccesso di carico meccanico a livello della parete toracica, che può determinare una riduzione della capacità funzionale residua (CFR) e del volume corrente.

Una riduzione della CFR può essere causa di ipossia severa nell'OSAS. Ciò potrebbe spiegare perché l'OSAS nei bambini obesi è associata a più frequenti desaturazioni di ossigeno (Van Eyck A., et al., 2014).

Pertanto possiamo affermare che al fenotipo "classico" di bambino affetto da SDB, si affianca il fenotipo "adulto", a causa della crescente diffusione dell'obesità in età infantile, la quale sta acquisendo buona parte delle complicanze proprie dell'adulto. Per il momento, tuttavia, queste due espressioni differenti e spesso antitetiche della stessa patologia coesistono, seppur in percentuali rispettivamente variabili a seconda della zona geografica di provenienza e dall'estrazione sociale.

Allergie

La prevalenza di atopia sta progressivamente crescendo nel mondo occidentale e in particolar modo in età pediatrica. Per la diagnosi di allergie vi sono differenti metodiche:

I Prick Test: inoculazione transcutanea di piccole dosi di una soluzione concentrata di un determinato antigene

I RAST Test: dosaggio delle IgE sieriche; in questo caso si indaga sulla risposta immunitaria immediata di tipo igE (I tipo Gell e Coombs).

I Patch test: apposizione di dischetti contenenti una o più sostanze con potenziale allergenico sulla cute, permette invece di valutare la risposta tardiva cellulo-mediata (IV tipo di Gell e Coombs).

La possibile correlazione tra SDB ed allergia potrebbe essere spiegata mediante l'infiammazione dei tessuti delle alte vie aeree prodotta dalle reazioni allergiche, che contribuirebbe direttamente all'ostruzione delle cavità nasali (ipertrofia dei turbinati), o del nasofaringe (ipertrofia adenotonsillare), ed indirettamente inducendo alterazioni odontostomatologiche. Zicari A.M., et al., nel 2012 aveva aperto un dibattito su come e quanto estesamente le allergie potessero essere implicate nello sviluppo di tali disturbi.

Familiarità

Numerosi studi hanno riscontrato una prevalenza significativa di Russamento e di OSAS nel contesto familiare di bambini con tali disturbi (Shengui L., et al., 2010; Kheirandish-Gozal L., et al., 2014)

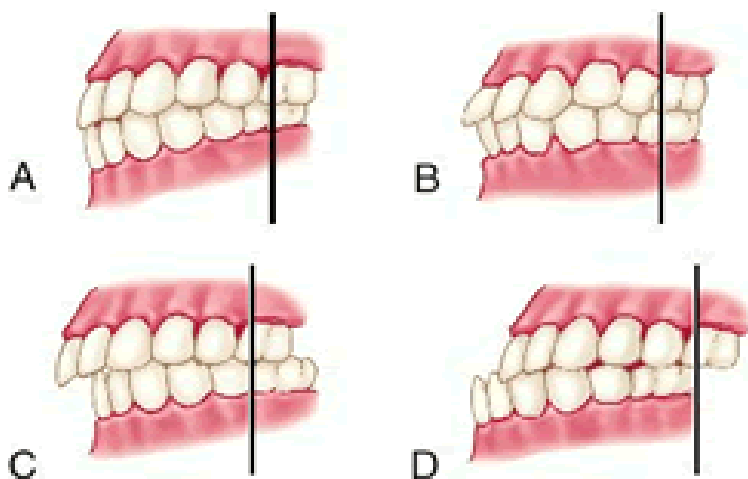
Tuttavia ad oggi non è ancora ben chiaro quali possano essere i geni maggiormente implicati nella patogenesi della patologia ostruttiva nel sonno. Essa viene pertanto definita “Poligenica”, ossia determinata da più fattori ereditari il cui ruolo individuale non è stato ancora accertato ma che sembrano esplicare un effetto sinergico se presenti contemporaneamente nel singolo individuo. Sembra inoltre che più fattori possano interagire nel determinismo della familiarità per tali disturbi. Non solo fattori genetici ma verosimilmente anche fattori ambientali intrinsecamente presenti nell’ambiente familiare, come abitudini alimentari e possibili esposizioni, spesso misconosciute, ad inquinanti indoor, nonché fattori psico-sociali, possono agire su soggetti geneticamente predisposti slatentizzando la patologia ostruttiva nel sonno (Shengui L., et al., 2010).

Malocclusione e presenza di palato ogivale

Queste due alterazioni della normale architettura della cavità orale, sono tra le principali componenti della “facies adenoidea” e rappresentano i fattori costituzionali maggiormente implicati nello sviluppo della patologia ostruttiva nel sonno.

La **Malocclusione** è definita come un anomalo allineamento dell'arcata dentaria mascellare con quella mandibolare. Essa viene considerata un fattore costituzionale essendo trasmessa geneticamente, in alcuni pazienti, tuttavia, essa può anche dipendere da atteggiamenti comportamentali scorretti, o da altre patologie come l'attitudine del bambino al succhiamento del pollice, il bruxismo, interventi ortodontici non effettuati correttamente, perdita di denti o denti soprannumerari, tumori o fratture del cavo orale.

Vi sono 3 classi di malocclusione in base alla posizione reciproca delle due arcate dentarie (Figura 12).



Occlusione normale (A) e vari tipi di malocclusione (B, C, D)

Figura 12: Tipi di malocclusione dentale

Prima classe: è la più comune, è caratterizzata da un morso normale, ma i denti dell'arcata superiore sovrastano leggermente quelli della mandibola.

Seconda classe: l'arcata superiore sovrasta in modo notevole quella inferiore, il mento è sfuggente e vi è uno spazio notevole tra le due arcate. È chiamata anche retrognatismo o overbite.

Terza classe: avanzamento mascellare maggiore di quello mandibolare.

Nella Figura 13 vediamo meglio i tre gradi di malocclusione, correlata con l'anatomia del paziente.

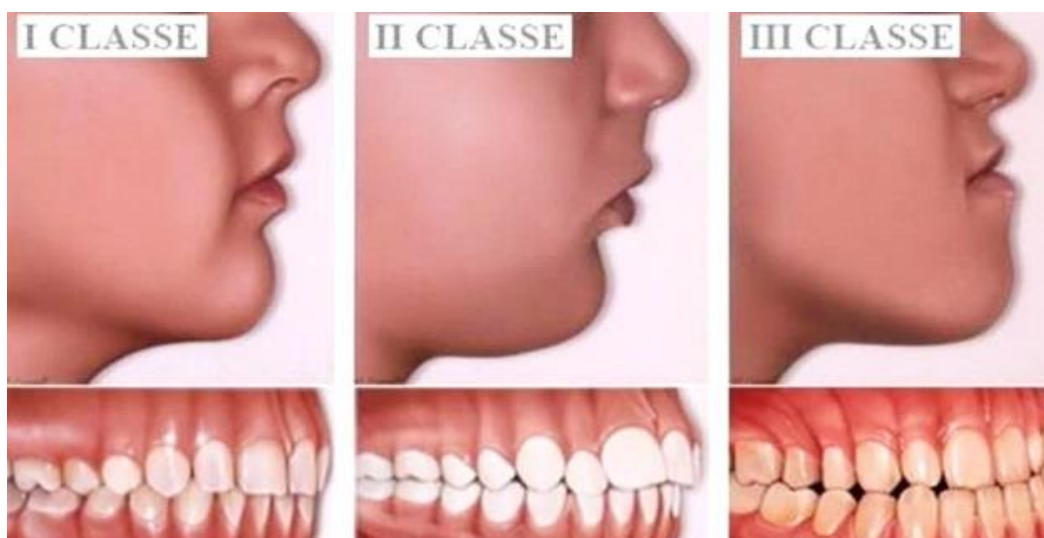


Figura 13: Gradi di malocclusione ed anatomia del paziente

La gravità dei sintomi si correla al livello di malocclusione, tuttavia la presenza di tale fattore può associarsi anche nelle forme più lievi, ad una maggior tendenza alla respirazione orale e a difficoltà respiratorie come tosse cronica, rinosinusite, asma e bronchite cronica (Tinanoff N., 2011). È quindi verosimile che questa anomalia possa correlarsi con i disturbi respiratori nel sonno.

Il palato ogivale è un palato di dimensioni e forma alterate rispetto alla normalità anatomica caratterizzato da una riduzione del diametro trasversale soprattutto nella parte anteriore (premaxilla) che gli conferisce la caratteristica forma ad arco acuto da cui il nome (Figura 14).



Figura 14: Palato ogivale

STUDIO

Il ruolo svolto dagli inquinanti atmosferici nella genesi dei disturbi respiratori nel sonno nell'infanzia è stato finora poco analizzato, anche se, dobbiamo ricordare che la vulnerabilità dei bambini alla tossicità ambientale è superiore a quella degli adulti.

1. I pazienti pediatrici sono maggiormente suscettibili agli inquinanti, per motivi fisiologici e anatomici. I bambini rispetto all'adulto hanno una frequenza respiratoria più alta e una ridotta superficie corporea, e questo comporterebbe un maggior assorbimento di particelle dannose.
2. Le vie aeree sono inoltre più corte e quindi più vulnerabili.
3. Essi trascorrono più tempo all'aperto rispetto alla popolazione adulta, risultando quindi più esposti ad eventuali inquinanti outdoor.
4. Il sistema immunitario del bambino non è ancora completamente sviluppato come in un individuo adulto e di conseguenza la capacità di difendersi dalle sostanze tossiche è minore.

Lo studio, svolto nella provincia di Varese, ha utilizzato i dati raccolti nel Centro Ospedaliero di riferimento provinciale per i bambini con SDB ed ha valutato in modo multidisciplinare, attraverso il biomonitoraggio, le connessioni tra l'esposizione a determinati inquinanti atmosferici e l'insorgenza di SDB in età pediatrica.

Nel nostro lavoro, abbiamo inoltre cercato di delineare una distribuzione geografica dei disturbi respiratori nel sonno, per identificare la possibile associazione con l'inquinamento legato alla combustione, in modo tale da ricercare eventuali aree geografiche con un maggior rischio.

Per evidenziare le possibili associazioni tra SDB e l'esposizione a inquinanti correlati alla combustione, questi risultati sono stati confrontati con lo schema spaziale della distribuzione di NO₂, considerato uno tra i più importanti marcatori di inquinanti ambientali, in quanto costituisce un componente significativo delle emissioni ed è fortemente correlato con altri prodotti di combustione.

OBIETTIVO

Questo nostro studio ecologico, ha come obiettivo quello di studiare le possibili relazioni tra inquinamento e disturbi respiratori nel sonno al fine di individuare fattori di rischio connessi.

Abbiamo infatti analizzato un ampio campione di pazienti con SDB per valutare le caratteristiche fisiopatologiche più tipiche e la presenza di possibili fattori di rischio ambientali e costituzionali per comprendere meglio se fonti di inquinamento Indoor o Outdoor possano insieme alla predisposizione genetica, influenzare l'insorgenza e la gravità di queste patologie, confrontando i nostri dati con quelli di altri studi presenti in letteratura alla ricerca di eventuali differenze o similitudini.

Il nostro progetto ha l'obiettivo di incrementare la conoscenza scientifica circa le correlazioni tra SDB e inquinamento ambientale attraverso uno studio esplorativo di tipo trasversale multidisciplinare esportabile in diverse aree geografiche del territorio nazionale.

Un'analisi della distribuzione geografica di tali patologie dei disturbi respiratori nel sonno, infatti, potrebbe aiutare ad individuare ed etichettare le aree a rischio più elevato, vale a dire le aree locali in cui si osserva una frequenza insolitamente più elevata di bambini e adolescenti affetti da SDB, identificando possibili fonti di inquinamento ambientale.

Viene considerata patologica un'associazione tra significativo aumento di SDB e la severità di SDB ed aree in cui vengono segnalate specifiche fonti dell'inquinamento.

MATERIALI E METODI

Pazienti e Metodi

Sono stati analizzati i dati forniti dal Centro dei Disturbi Respiratori nel Sonno dell'Unità Operativa di Pediatria dell'Ospedale Filippo Del Ponte Varese, unico Centro specializzato nella cura dei disturbi respiratori nel sonno della Provincia di Varese, nel periodo 2010-2014 e sono stati considerati i bambini residenti nei comuni della provincia di Varese con età superiore ad 1 anno ammessi all'ospedale per disturbi respiratori nel sonno, inviati dal Pediatra di Libera Scelta, oppure da altri Specialisti coinvolti nella cura del paziente, per effettuare indagini approfondite in merito alla sintomatologia da loro presentata.

Lo studio è stato articolato in 4 fasi: fase anamnestica, fase clinica, fase strumentale, elaborazione statistica.

Consenso

I genitori di tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato scritto al trattamento dei dati clinici dei loro figli. Le procedure di studio erano conformi alla normativa italiana sulla privacy (Decreto legislativo n.196 / 2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali"), con l'impegno di poterli utilizzare esclusivamente per scopi di ricerca scientifica, ma l'identità del paziente rimarrà sempre segreta.

È stata ottenuta l'autorizzazione allo svolgimento dello studio da parte del Comitato Etico di Pavia, dal momento che la rielaborazione statistica è stata fatta dal Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense dell'Unità di Biostatistica ed Epidemiologia Clinica dell'Università degli Studi di Pavia.

Indagini diagnostiche

Lo studio è stato articolato in 4 fasi:

FASI	SOTTOFASI
Fase Anamnestica (questionario)	<ul style="list-style-type: none">➤ Generalità➤ Anamnesi Patologica Prossima➤ Anamnesi Personale e Fisiologica➤ Anamnesi Patologica Remota➤ Ricerca di Fattori Ambientali➤ Ricerca di Fattori Costituzionali
Fase Clinica	<ul style="list-style-type: none">➤ Esame Obiettivo Completo
Fase Strumentale	<ul style="list-style-type: none">➤ Polisonnografia Domiciliare➤ Diagnosi➤ Classificazione dei SDB
Elaborazione Statistica	<ul style="list-style-type: none">➤ Correlazione tra Parametri di Interesse e grado di Gravità

Successivamente alla raccolta ed all'analisi dei dati è stata effettuata una rappresentazione della distribuzione spaziale dei Disturbi Respiratori nel Sonno nella Provincia di Varese.

FASE ANAMNESTICA

Il questionario somministrato ai genitori dei bambini dello studio è strutturato secondo le Linee Guida Italiane dei disturbi respiratori nel sonno (Pagani J., et al., 2009) e ha raccolto i dati relativi all'anamnesi del paziente (Tabella 14).

Tabella 14: Dati anamnestici dei pazienti

DATI GENERALI DEL PAZIENTE		
Nome:		
Cognome:		
Sesso:		
<input type="checkbox"/> M		
<input type="checkbox"/> F		
Data di nascita:		
Luogo di nascita:		
Città di residenza:		
SINTOMI DIURNI		
Respiro Orale:	SI	NO
Sonnolenza:	SI	NO
Irritabilità:	SI	NO
Cefalea:	SI	NO
Voce Nasale:	SI	NO
SINTOMI NOTTURNI		
Russamento (> 3 gg/sett.):	SI	NO
Apnee:	SI	NO
Cianosi:	SI	NO
Sensazione di Soffocamento:	SI	NO
Tosse Notturna:	SI	NO
Paure Notturne:	SI	NO
Wheezing:	SI	NO
Insonnia:	SI	NO
Enuresi (non segnare alcuna risposta se non valutabile per l'età):	SI	NO
INFEZIONI		
Rinite:	SI	NO
Infezioni delle Vie Aeree Superiori:	SI	NO
Broncopolmoniti:	SI	NO
Otitis:	SI	NO
ASPETTI PERSONALI E FISIOLGICI		
Difetti di crescita riferiti:	SI	NO
Il bambino ha problemi scolastici:	SI	NO
Se sì, quali?	SI	NO
STORIA CLINICA PREGRESSA		
Pregressi Interventi alle Vie Aeree Superiori?	SI	NO
Se sì, quali?	SI	NO
Storia di Reflusso Gastro-Esofageo:	SI	NO
FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI		
In famiglia qualcuno fuma (sigarette, anche solo una volta al giorno)?	SI	NO
Se sì, quale componente della famiglia:		
<input type="checkbox"/> Padre		
<input type="checkbox"/> Madre		
<input type="checkbox"/> Entrambi i genitori		
<input type="checkbox"/> Altri (nonni, fratelli, zii)		

La vostra residenza è nei pressi di (possibili risposte multiple; vicinanza entro 3 km): <input type="checkbox"/> Zone industriali <input type="checkbox"/> Zone trafficate <input type="checkbox"/> Zone aereoportuali <input type="checkbox"/> Fiumi e corsi d'acqua		
FATTORI DI RISCHIO COSTITUZIONALI		
Il bambino è allergico?	SI	NO
Se sì, a che tipo di allergeni? <input type="checkbox"/> Inalanti <input type="checkbox"/> Alimenti <input type="checkbox"/> Alimenti + Inalanti <input type="checkbox"/> Farmaci		
In famiglia qualcuno russa?	SI	NO
<input type="checkbox"/> Se sì quale componente della famiglia: <input type="checkbox"/> Padre <input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/> Entrambi i genitori <input type="checkbox"/> Altri (nonni, fratelli, zii)		
In famiglia qualcuno è affetto da OSAS (Sindrome da Apnee Ostruttive nel Sonno)?	SI	NO
Se sì, quale componente della famiglia: <input type="checkbox"/> Padre <input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/> Entrambi i Genitori <input type="checkbox"/> Altri (nonni, fratelli, zii)		

I **Dati Generali** del paziente comprendevano dati anagrafici (Nome, Cognome, Sesso, Data di Nascita, Luogo di Nascita e la città di Residenza).

Nella raccolta dei **dati anamnestici**, venivano ricercati sintomi connessi con il Russamento e la Sindrome delle Apnee Ostruttive nel sonno del piccolo.

Per i sintomi diurni veniva indagata la presenza di respiro orale, sonnolenza, irritabilità, cefalea e voce nasale; mentre per la sintomatologia notturna si focalizzava l'attenzione su Russamento, apnee, cianosi, sensazione di soffocamento, tosse notturna, paure notturne, wheezing, insonnia, enuresi.

È stata investigata la presenza di **infezioni** del tratto respiratorio e ORL (rinite, infezioni delle vie aeree superiori – IVAS (fariniti, laringiti, tonsilliti), infezioni delle vie aeree inferiori (broncopolmoniti) ed otiti.

Riguardo all'anamnesi personale, fisiologica e anamnesi patologica remota, l'attenzione è stata focalizzata sui dati della nascita, la crescita e lo sviluppo psico-motorio. Infatti i bambini che soffrono di SDB possono presentare deficit della crescita staturo-ponderale, che è un indice di severità della patologia e ricordiamo inoltre che la compromissione del sonno provoca un'incompleta rigenerazione delle funzioni cerebrali sovraccaricate dall'attività quotidiana, che

rendono il bambino poco attento, con scarsa concentrazione e che alla fine può presentare problemi scolastici.

È stata analizzata la storia clinica di ciascun bambino con particolare riguardo su ricoveri, interventi chirurgici alle alte vie aeree (Adenotonsillectomia, Tonsillectomia) e la presenza di eventuale reflusso gastro-Esofageo, che può portare all'infiammazione delle vie aeree, con congestione ostruzione delle stesse.

I **fattori ambientali**, nel nostro studio sono stati particolarmente analizzati per avere informazioni riguardanti l'ambiente dove il nostro piccolo paziente viveva e trascorrevano le giornate, sia come ambiente interno, cioè domestico (Indoor), sia come ambiente esterno (Outdoor).

L'attenzione all'Indoor è stata focalizzata sul fumo di sigaretta, come principale inquinante domestico, oltre che fattore di rischio per malattie respiratorie, cardiovascolari e metaboliche. Sono state chieste informazioni sull'abitudine al fumo della famiglia ed il numero di sigarette consumate nell'arco della giornata; si è considerato fumatore anche chi ha consumato una sola sigaretta/die.

Per l'Outdoor sono state poste domande sull'ambiente di residenza, in particolare se la casa era vicina a zone industriali, trafficate, aeroporto e corsi d'acqua, nel raggio di 3 km.

L'ultima parte del nostro questionario verteva sui **fattori costituzionali** e sono stati presi in considerazione allergie ad inalanti, alimenti, inalanti + alimenti e farmaci.

È stato chiesto infine se vi erano dei componenti all'interno del nucleo familiare che avessero mai presentato SDB come Russamento e OSAS.

FASE CLINICA

Dopo l'anamnesi accurata è stato effettuato un attento e scrupoloso esame obiettivo (Tabella 15) con peso, altezza, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, condizioni generali, naso, membrane timpaniche (MMTT), cavo orale con valutazione di malocclusione e palato ogivale, tonsille, stazioni linfonodali laterocervicali, obiettività cardio-respiratoria ed addominale, estremità ed esame neurologico completo.

La raccolta dei dati riguardanti il peso e l'altezza dei bambini avevano lo scopo di individuare sovrappeso, obesità che possono favorire l'OSAS oppure al contrario situazioni di deficit di crescita staturo-ponderale, come già detto più volte, complicità di tali disturbi.

Con questi dati è stato calcolato il Body Mass Index (BMI) o Indice di Massa Corporea, che è ottenuto dalla divisione del peso del paziente in chilogrammi per il quadrato dell'altezza in metri:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Statura}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Il bambino è stato valutato per ricercare anomalie cranio-facciali che possono comportare una riduzione del diametro delle vie aeree e quindi predisporre a SDB, come ad esempio facies adenoidea, malocclusione, palato ogivale.

Sono state valutate le alte vie aeree per un eventuale riscontro di malformazioni delle cavità nasali, o presenza di poliposi nasale, ostruzione nasale o ipertrofia dei turbinati nasali inferiori, respiro orale, labbra secche, spazio interlabiale, distrofie dei padiglioni auricolari, o iperemia/opacamento delle membrane timpaniche.

Le stazioni linfonodali palpabili sono state valutate alla ricerca di eventuale linfadenomegalia, è stato eseguito un esame obiettivo cardio-respiratorio ed addominale con attenzione a soffi cardiologici ed epatosplenomegalia ed un esame neurologico. Sono state valutate cute ed estremità alla ricerca di cianosi, dita a bacchetta di tamburo ed alterazioni ungueali (unghie a vetrino di orologio), che sono chiari segni di ipossia cronica.

Tabella 15: Esame Obiettivo

ESAME OBIETTIVO	
Peso (kg)	
Altezza (cm)	
FC /min	
FR /min	
Condizioni generali	
Naso	
MMTT	
Malocclusione dentale	
Palato ogivale	
Tonsille	
Collo	
Cuore	
Torace	
Addome	
Esame neurologico	

FASE STRUMENTALE

Secondo la letteratura (Marcus C.L., et al., 2012) per una diagnosi differenziale tra russamento primario ed OSAS, non è sufficiente l'anamnesi e l'esame obiettivo, ma serve effettuare un monitoraggio polisonnografico

I bambini dello studio sono pertanto stati tutti sottoposti a registrazioni polisunnografiche notturne domiciliari, mediante il sistema di sonno Embletta Gold (Embla), sistema di registrazione validato a livello nazionale per la registrazione del sonno.

Lo strumento, programmato per attivarsi automaticamente verso le ore 22.00, è stato applicato dai genitori, secondo le indicazioni dell'operatore medico; la durata della registrazione è stata di almeno 8 ore.

La mattina successiva all'applicazione, i genitori hanno riportato in Ambulatorio lo strumento per poter scaricare i dati sull'hard-disk e di seguito analizzati da un medico specialista nei Disturbi Respiratori nel Sonno, che stila il referto. Nel referto oltre alla diagnosi del disturbo respiratorio, venivano consigliate delle raccomandazioni come una eventuale rivalutazione dopo 3-6 mesi o visita Specialistiche di approfondimento (Otorinolaringoiatrica, Odontoiatrica, Cardiologica), qualora necessarie.

I dati sono stati scaricati su un computer e rielaborati da personale esperto nel sonno.

Tutte le diagnosi dei DSB, sono diagnosticate analizzando l'indice di Apnea + Ipopnea (AHI), cioè la somma delle apnee e delle ipopnee per ogni ora di sonno considerato dall'esame. Contrariamente alla popolazione adulta, per la quale è consolidata la classificazione AHI di SDB, attualmente per la popolazione pediatrica, non esistono linee guida universalmente accettate, che definiscono i disturbi respiratori nel sonno sufficientemente gravi da meritare terapia. La maggior parte degli specialisti pediatrici considera il valore di $AHI > 1$ già come patologico (Marcus C.L., et al., 2012).

Tramite l'indice AHI, è possibile effettuare una classificazione in base a livelli crescenti di gravità della patologia.

RUSSAMENTO	$AHI < 1$
OSAS LIEVE	$1 < AHI < 3$
OSAS MODERATA	$4 < AHI < 9$
OSAS SEVERA	$AHI \geq 10$

Polisonnigrafo Domicilare Embletta ®Gold

Questo polisonnigrafo domiciliare, è un piccolo registratore (Figura 15, Tabella 16), validato da diversi centri per il sonno, provvisto di batterie ricaricabili, che permettono una durata minima di registrazione di 8 ore se caricate per 30 minuti da qualunque stato di batteria.

Lo strumento viene ampiamente usato in Europa e negli Stati Uniti e permette uno screening molto semplice e poco costoso dei pazienti con Disturbi Respiratori nel Sonno che possono essere eventualmente studiati, in un secondo tempo, con la polisunnografica tradizionale. In particolare Embletta Gold viene utilizzata per lo studio dei pazienti russatori e per la diagnosi di Sindrome delle Apnee Ostruttive Nel Sonno.

Tale apparecchio registra in continuo durante la notte i dati richiesti memorizzandoli su memoria a stato solido. Un computer IBM compatibile rende possibile l'utilizzo del sistema e l'accesso ai dati registrati. Permette l'inizio della registrazione e il recupero dei dati la mattina seguente. I dati raccolti sono memorizzati su un hard-disk, per essere poi analizzati automaticamente dal software.



Figura 15: Polisonnigrafo Domicilare Embletta ®Gold

1. Ingresso dello sforzo respiratorio toracico;
2. Ingresso dello sforzo respiratorio addominale;
3. Ingresso corrente continua;
4. Ingresso termistore;
5. Ingresso ossimetro;
6. Ingresso online (interfaccia AutoSet);
7. Sensori pressione differenziale;
8. Luer lock pressione (sensore flusso);
9. Ingresso sensore ExG (EMG, ECG, EEG)
10. Elettrodo terra del paziente (PGND);
11. Tasto eventi;

Tabella 16: Componenti di Embletta ®Gold

<p>Embletta Gold: dispositivo di registrazione digitale tascabile e un microfono integrato;</p>	
<p>Cavetto USB di download isolato: per la programmazione di Embletta Gold per la registrazione e il download dei dati;</p>	
<p>Fascia elastica: per fissare lo strumento al paziente;</p>	
<p>Ossimetro e sensore ossimetrico: per misurare il grado di saturazione di ossigeno nel sangue circolante;</p>	
<p>Sensore di rilevamento dello sforzo respiratorio: Utilizzato per rilevare il movimento addominale e toracico del paziente.</p>	
<p>Cavetti con bottone automatico per ECG;</p>	
<p>Elettrodi: adesivi collegati ai cavetti per ECG,</p>	
<p>Borsa portatile: per trasportare in sicurezza lo strumento e i componenti annessi.</p>	

I parametri registrati dal polisonnigrafo *Embletta® Gold* sono: intensità del russamento, frequenza cardiaca, saturazione di O₂ (SaO₂), posizione corporea assunta durante il sonno. Nello specifico troviamo:

- Un piccolo microfono di superficie, integrato allo strumento, permette il monitoraggio del russamento. Mediante tale dispositivo vengono registrate le frequenze comprese tra 100 e 800 Hz, tra le quali è compresa la tonalità del russamento.
- Elettrodi posti sul torace registrano la frequenza cardiaca la cui analisi si basa sul calcolo in millisecondi degli intervalli R-R e dei complessi QRS.
- La saturazione di ossigeno (SaO₂) può essere misurata tramite un sensore ossimetrico posto sul dito indice che permette la registrazione di desaturazioni di O₂ eventualmente verificatesi durante la notte.
- È possibile inoltre monitorizzare la posizione corporea tramite un sensore di circa 5 cm di diametro, posizionato al di sotto dello sterno, all'interno del quale è posizionata una sfera metallica che si muove solidalmente con il paziente, consentendo così di differenziare tra 4 posizioni: fianco destro, fianco sinistro, supino, prono.

Dati Inquinamento

Secondo il rapporto sulla qualità dell'aria in provincia di Varese (Algieri et al., 2013), gli inquinanti legati alla combustione come particelle fini, ozono e NO₂, in quel periodo erano a livelli particolarmente critici. Considerando che NO₂ è la principale fonte di ozono e aerosol di nitrati - i quali in presenza di luce ultravioletta e di idrocarburi alla fine formano una frazione importante della massa di particolato fine - nello studio abbiamo utilizzato la concentrazione annuale media di NO₂ come marker per la miscela di inquinanti generati dalla combustione (WHO, 2013).

I dati utilizzati sull'inquinamento per il 2013 sono stati forniti a livello comunale da parte dell'Agenzia Lombardia per sorveglianza ambientale (ARPA).

Questi dati erano il risultato di valori numerici simulazioni eseguite utilizzando il Modello Regionale ARPA, basato su dati delle emissioni presi da diversi parametri meteorologici (Peroni, Fossati e Abbattista, 2013).

Analisi Statistica

I dati sono stati rielaborati statisticamente presso la Statistica Medica del Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense dell'Unità di Biostatistica e Epidemiologia Clinica dell'Università degli Studi di Pavia, è stata effettuato un'analisi approfondita sul campione in studio. Inizialmente è stata eseguita un'analisi descrittiva (frequenza percentuale, media e deviazione standard) delle variabili studiate e successivamente un'analisi dell'associazione tra le variabili con il test Chi Quadrato per variabili di tipo qualitativo e con il test t Student per variabili di tipo quantitativo.

L'OR, con il relativo intervallo di confidenza al 95%, è stato stimato per valutare l'effetto delle variabili di esposizione sulla severità della patologia. È stato fissato un livello di significatività statistica di 0,05.

Il software usato per l'analisi è stato software MATLAB versione 8,3 (R2014a).

Al termine dell'analisi statistica, dopo aver ottenuto i dati relativi ai tipi di disturbi respiratori nel sonno diagnosticati nel nostro campione, sono stati presi in considerazione i dati dell'inquinamento ed è stata effettuata un'ulteriore analisi al fine di effettuare una georeferenziazione creando una cartina con la distribuzione geografica di SDB nella provincia di Varese.

Analisi Statistica Spaziale

Il pattern spaziale degli SDB pediatrici nella Provincia di Varese è studiato con due indicatori basati su AHI: I_{SDB} (proporzione di bambini con $AHI > 1$) e I_{AHI} (valore medio di AHI).

Questi indicatori permettono l'analisi della eterogeneità spaziale di SDB nella provincia in termini di prevalenza e gravità di malattia.

L'indicatore I_{SDB} è valutato, in ogni punto di una griglia uniforme sufficientemente densa che copre la regione di studio, come rapporto tra la densità del numero di casi e la densità di popolazione stimate con il metodo a Kernel variabile descritto da Tentoni S. e colleghi, 2012.

Per rappresentare visivamente l'eterogeneità geografica dell'indicatore e catturarne la struttura spaziale saliente viene calcolata la mappa isopleetica dell'indicatore.

Per identificare le aree di elevata prevalenza statisticamente significative ($\alpha=0.05$) è stata utilizzata una procedura inferenziale Monte Carlo, che porta alla costruzione della superficie di probabilità di I_{SDB} sotto l'ipotesi nulla di omogeneità spaziale (Kelsall J.E., et al., 1995; Lisa, A., et al., 2015). La curva di livello corrispondente al valore di probabilità 0.95 delimita la regione di rifiuto dell'ipotesi nulla. Riportando tale curva sulla mappa di I_{SDB} , si delimita una regione S^+ (I_{SDB}) all'interno della quale i valori di I_{SDB} risultano significativamente più alti delle attese.

L'indicatore di gravità medio (I_{AHI}) è valutato attraverso un metodo di interpolazione spaziale (Lisa A., et al, 2015) con il quale i valori in ogni punto della griglia sono stimati come media ponderata dei valori AHI conosciuti a livello comunale, secondo la loro vicinanza al punto di stima.

Allo stesso modo, una mappa smussata per l'indicatore di inquinamento correlato alla combustione, I_{NO_2} , è calcolata dai dati medi di concentrazione annuali di NO_2 .

Le procedure numeriche per la stima Kernel delle densità, l'interpolazione spaziale, la mappatura isopleetica, il test d'ipotesi Monte Carlo e l'individuazione di aree di eccesso statisticamente significative sono state sviluppate ad hoc, utilizzando il software MATLAB versione 8,3 (R2014a).

RISULTATI

Eleggibilità dei pazienti

Il numero totale dei soggetti presenti nel nostro database è in totale di 943 bambini.

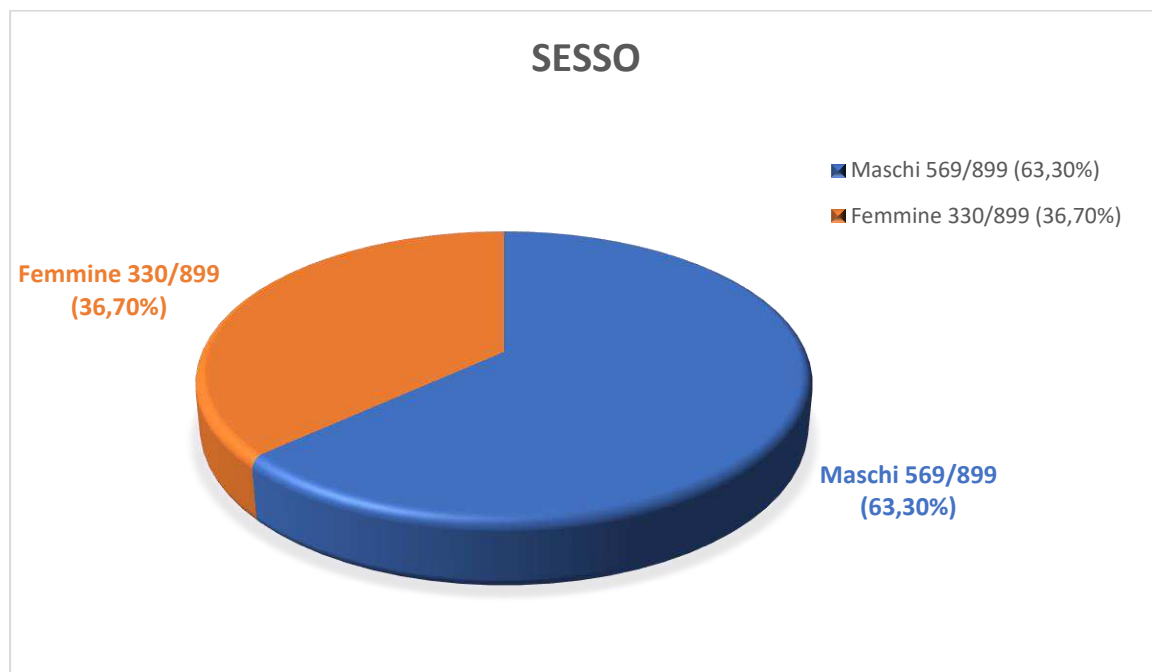
Sono stati esclusi dalla nostra analisi tutti bambini che presentavano sindromi genetiche come ad esempio la sindrome di Down, la sindrome di Prader Willi, la sindrome di Pierre-Robin, la sindrome di Cruzon e tutte le altre menzionate nella tabella 1.

Tra i nostri 943 piccoli pazienti è stato possibile effettuare una rielaborazione statistica solo su 899 bambini per la parte riguardante i dati anamnestici personali, della sintomatologia notturna e diurna, dei fattori di rischio ambientali.

All'interno di questo gruppo di pazienti successivamente è stato possibile effettuare un'analisi della distribuzione territoriale dei disturbi respiratori nel sonno su 754 bambini, poiché i dati a nostra disposizione in parte non erano completi.

Caratteristiche cliniche dei pazienti

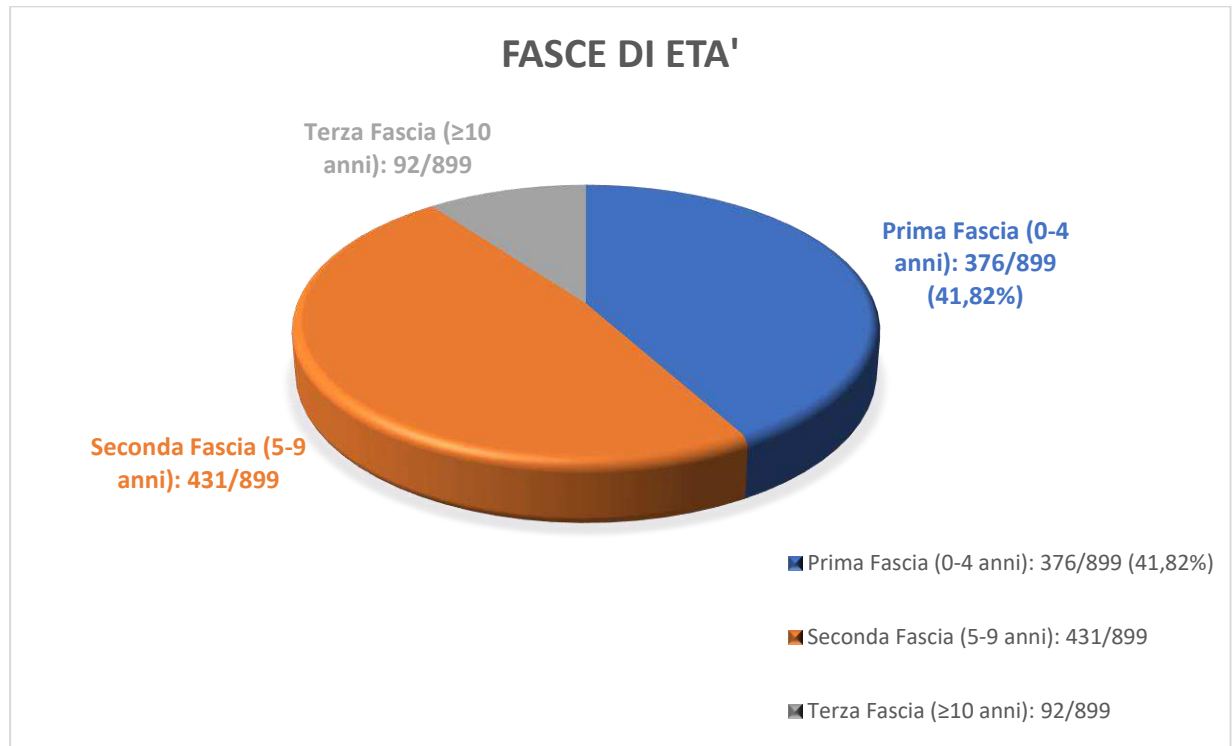
Tra gli 899 bambini affetti da SDB, vi era prevalenza del sesso maschile: 569/899 (63,30%) maschi e 330 (36,70%) femmine.



L'età media del campione è risultata pari a $5 \pm 2,9$ anni, con range d'età compreso tra 1 e 18 anni.

Dividendo in fasce l'età il campione è risultato così distribuito:

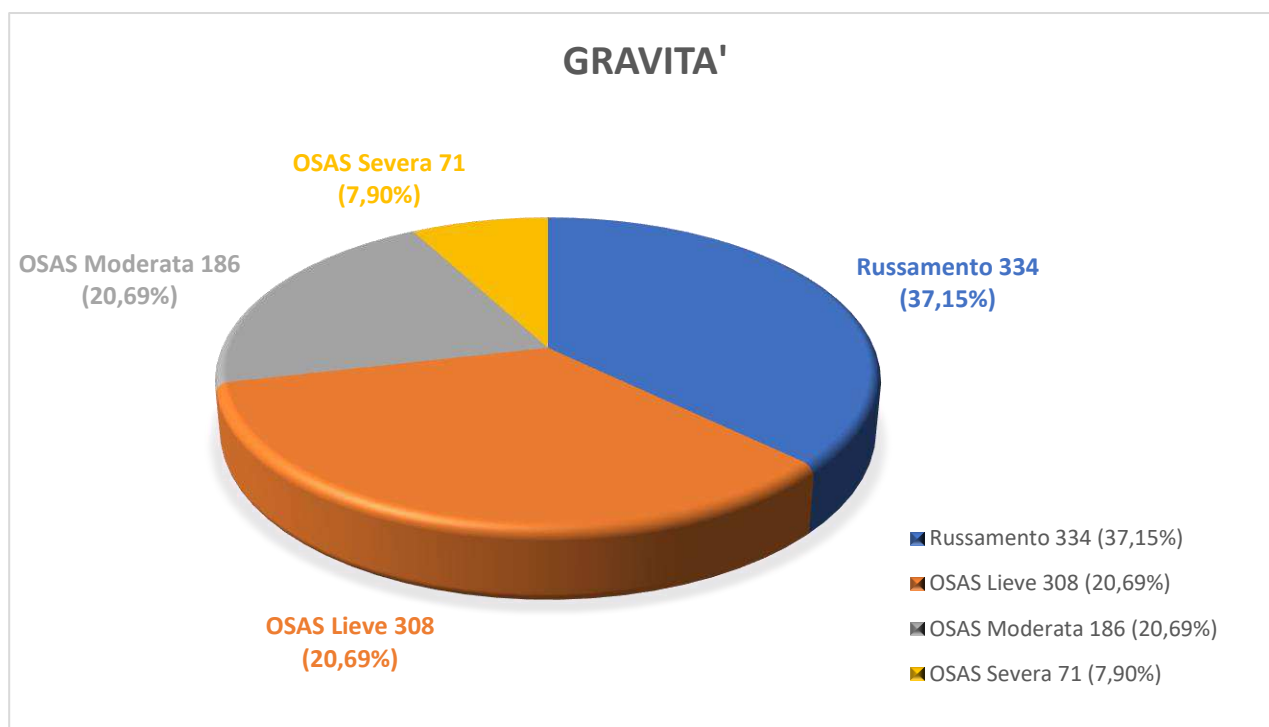
- *prima fascia (0-4 anni): 376 bambini;*
- *seconda fascia (5-9 anni): 431 bambini;*
- *terza fascia (≥ 10 anni): 92 bambini;*



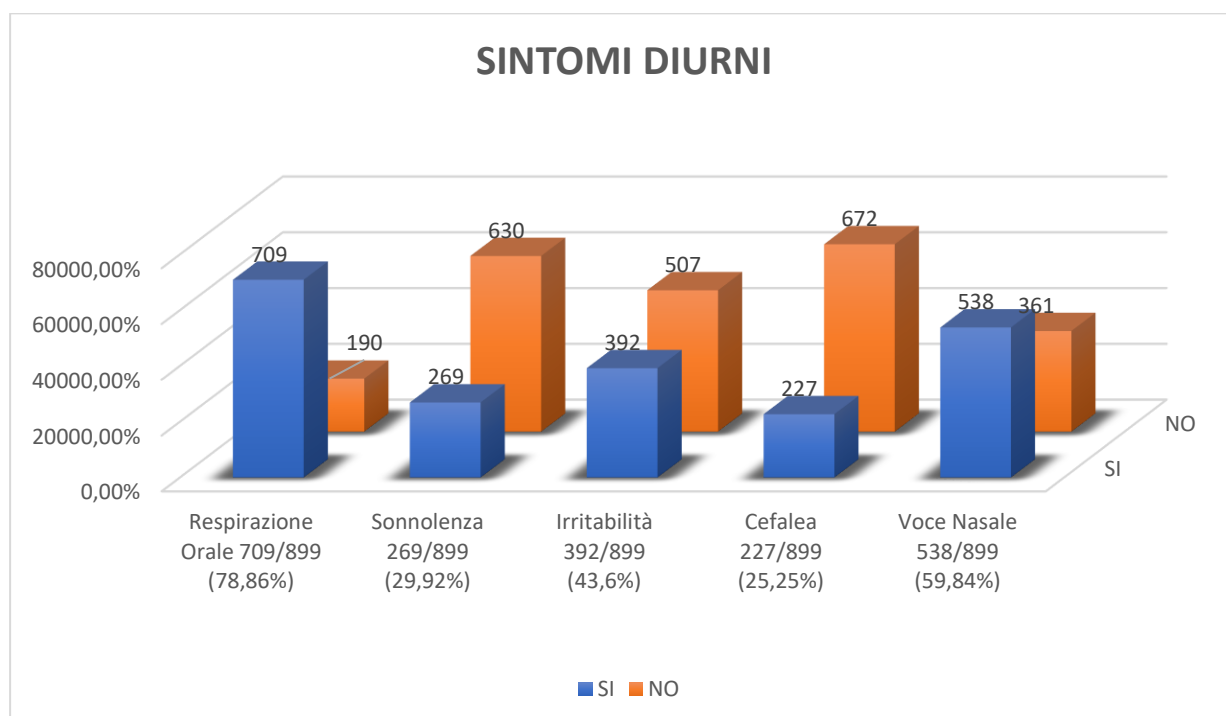
Suddividendo il campione in base alla gravità, la percentuale dei bambini con Russamento è stata 334 (37,15%) contro 565 bambini (62,85%) con OSAS.

I pazienti con OSAS possono poi essere distribuiti in:

- OSAS Lieve: 308 bambini (34,26%);
- OSAS Moderata: 186 bambini (20,69%);
- OSAS Severa: 71 bambini (7,90%);



Analizzando i sintomi diurni dei nostri piccoli pazienti, possiamo notare come il sintomo maggiormente rappresentato sia stata la Respirazione orale (709/899; 78,86%) seguito da Voce Nasale (538/899; 59,84%) e Irritabilità (392/899; 43,6%), mentre la Cefalea (227/899; 25,25%) e la Sonnolenza (269/899; 29,92%) sono i sintomi meno frequentemente segnalati.



Suddividendo i pazienti per gradi di gravità, i sintomi diurni sono risultati così distribuiti:

Respiro Orale:

- Russamento: 244/334 (73,05%);
- OSAS lieve: 242/308 (78,57%);
- OSAS moderata: 157/186 (84,41%);
- OSAS severa: 66/71 (92,96%);

RESPIRO ORALE			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	90 26,95%	244 73,05	334 100%
OSAS lieve	66 21,43%	242 78,57%	308 100%
OSAS moderata	29 15,59	157 84,41%	186 100%
OSAS severa	5 7,04	66 92,96	71 100%
Totale	190 21,13%	709 78,87%	899 100%

Pearson $\chi^2 = 18,6721$

Pr = 0,000

Correlazione statisticamente significativa tra Respiro Orale e grado di gravità.

Sonnolenza:

- Russamento: 96/334 (28,75%);
- OSAS lieve: 93/308 (30,20%);
- OSAS moderata: 62/186 (33,34%);
- OSAS severa: 18/71 (25,36%);

SONNOLENZA			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	238	96	334
	71,25%	28,75%	100%
OSAS lieve	215	93	308
	69,80%	30,20%	100%
OSAS moderata	124	62	186
	66,66%	33,34%	100%
OSAS severa	53	18	71
	74,64%	25,36%	100%
Totale	630	269	899
	70,07%	29,93%	100%

Pearson $\chi^2 = 3,6334$ Pr = 0,726

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra Sonnolenza e grado di gravità.

Irritabilità:

- Russamento: 145/334 (43,41%);
- OSAS lieve: 124/308 (40,25%);
- OSAS moderata: 85/186 (45,69%)
- OSAS severa: 38/71 (53,52%)

IRRITABILITA'			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	189	145	334
	56,58%	43,41%	100%
OSAS lieve	184	124	308
	59,74%	40,25%	100%
OSAS moderata	101	85	186
	54,30%	45,69%	100%
OSAS severa	33	38	71
	46,47%	53,52%	100%
Totale	507	392	899
	56,39%	43,60%	100%

Pearson $\chi^2 = 4,5773$ Pr = 0,205

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra Irritabilità e grado di gravità.

Cefalea:

- Russamento: 94/334 (28,15%);
- OSAS lieve: 73/308 (24,71%);
- OSAS moderata: 44/186 (25,27%)
- OSAS severa: 15/71 (21,13%)

CEFALEA			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	240	94	334
	71,85%	28,15%	100%
OSAS lieve	235	73	308
	76,29%	24,71%	100%
OSAS moderata	139	44	186
	74,73%	25,27%	100%
OSAS severa	56	15	71
	78,87%	21,13%	100%
Totale	670	226	899
	74,52%	25,48%	100%

Pearson $\chi^2 = 2,6553$ Pr = 0,448

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra Cefalea e grado di gravità.

Voce nasale:

- Russamento: 194/334 (58,09%);
- OSAS lieve: 173/308 (56,17%);
- OSAS moderata: 118/186 (64,49%)
- OSAS severa: 51/71 (71,84%)

VOCE NASALE			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	140 41,91%	194 58,09%	334 100%
OSAS lieve	135 43,83%	173 56,17%	308 100%
OSAS moderata	65 35,51%	118 64,49%	183 100%
OSAS severa	20 28,16%	51 71,84%	71 100%
Totale	360 40,04%	536 59,96%	899 100%

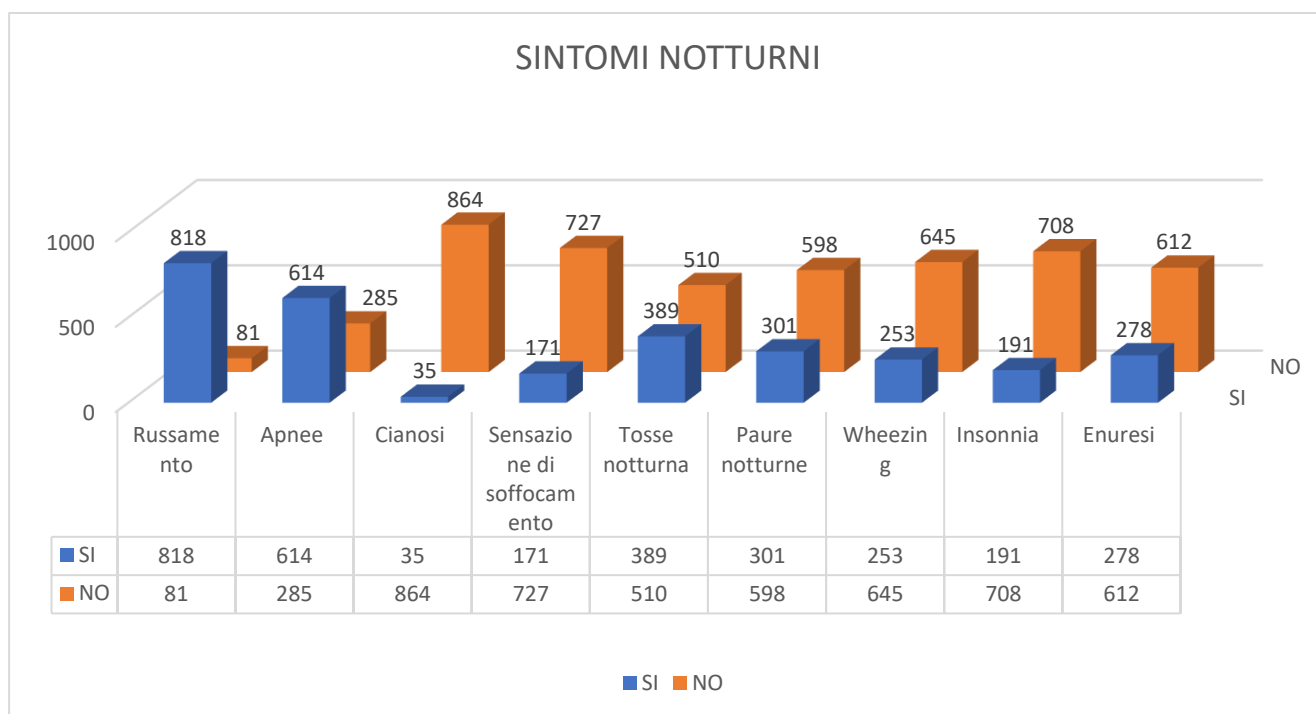
Pearson $\chi^2 = 8,0427$ Pr = 0,045

Correlazione statisticamente significativa tra Voce Nasale e grado di gravità.

Come è evidenziato, tra i sintomi notturni è prevalente il Russamento (818/899; 90,99%), seguito da Apnee (614/899; 68,30%), Tosse Notturna (389/899; 43,27%), Paure Notturme (301/899; 33,48%), Enuresi (287/899; 31,92%), Wheezing (253/899; 28,14%), Insonnia (191/899; 21,25%).

Meno frequentemente invece, sono stati evidenziati Sensazione di Soffocamento (171/899; 19,02%) e Cianosi (35/899; 3,89%).

SINTOMI NOTTURNI	SI	NO
Russamento	818 90,99%	81 9,01%
Apnee	614 68,30%	285 31,70%
Cianosi	35 3,89%	864 96,11%
Sensazione Soffocamento	171 19,02%	727 80,98%
Tosse Notturna	389 43,27%	510 56,73%
Paure Notturme	301 33,48%	598 66,52%
Wheezing	253 28,14%	645 71,86
Insonnia	191 21,25%	708 78,75%
Enuresi	287 31,92%	612 68,08%



Analizzando in bambini del nostro studio in base ai gradi di gravità, i sintomi notturni sono risultati:

Russamento:

- Russamento: 300/334 (89,83%);
- OSAS lieve: 280/308 (90,91%);
- OSAS moderata: 171/186 (91,94%)
- OSAS severa: 67/71 (94,37%)

RUSSAMENTO			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	34	300	334
	10,17%	89,83%	100%
OSAS lieve	28	280	308
	9,09%	90,91%	100%
OSAS moderata	15	171	186
	8,06%	91,94%	100%
OSAS severa	4	67	71
	5,63%	94,37%	100%
Totale	81	818	899
	9,04%	90,96%	100%

Pearson $\chi^2 = 1,7498$

Pr = 0,626

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra Russamento e grado di gravità.

Apnee:

- Russamento: 210/334 (62,87%);
- OSAS lieve: 200/308 (64,94%);
- OSAS moderata: 145/186 (77,96%)
- OSAS severa: 59/71 (83,10%)

APNEE			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	124 37,13%	210 62,87%	334 100%
OSAS lieve	108 35,06%	200 64,94%	308 100%
OSAS moderata	41 22,04%	145 77,96%	186 100%
OSAS severa	12 16,90%	59 83,10%	71 100%
Totale	285 31,70%	614 68,30%	899 100%

Pearson $\chi^2 = 21,3445$

Pr = 0,000

Correlazione statisticamente significativa tra Apnee e grado di gravità.

Cianosi:

- Russamento: 10/334 (3%);
- OSAS lieve: 9/308 (3,25%);
- OSAS moderata: 13/186 (6,98%)
- OSAS severa: 3/71 (4,23%)

CIANOSI			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	324	10	334
	97,00%	3%	100%
OSAS lieve	298	9	308
	96,75%	3,25%	100%
OSAS moderata	173	13	186
	93,01%	6,98%	100%
OSAS severa	68	3	71
	95,77%	4,23%	100%
Totale	863	35	899
	95,99%	4,01%	100%

Pearson $\chi^2 = 6,2597$ Pr = 0,100

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra Cianosi e grado di gravità.

Sensazione di soffocamento:

- Russamento: 61/334 (18,26%);
- OSAS lieve: 43/308 (19,80%)
- OSAS moderata: 46/186 (24,73%)
- OSAS severa: 21/71 (29,58%)

SENSAZIONE SOFFOCAMENTO			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	273	61	334
	81,74%	18,26%	100%
OSAS lieve	264	43	308
	85,99%	14,01%	100%
OSAS moderata	140	46	186
	75,27%	24,73%	100%
OSAS severa	50	21	71
	70,42%	29,58%	100%
Totale	727	171	899
	80,96%	19,04%	100%

Pearson $\chi^2 = 14,1978$

Pr = 0,003

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra Sensazione di Soffocamento e grado di gravità.

Tosse Notturna:

- Russamento: 134/334 (40,12%);
- OSAS lieve: 130/308 (42,21%);
- OSAS moderata: 90/186 (48,39%)
- OSAS severa: 35/71 (49,30%)

TOSSE NOTTURNA			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	200	134	334
	59,88%	40,12%	100%
OSAS lieve	178	130	308
	57,79%	42,21%	100%
OSAS moderata	96	90	186
	51,61%	48,39%	100%
OSAS severa	36	35	71
	50,70%	49,30%	100%
Totale	510	389	899
	56,72%	43,28%	100%

Pearson $\chi^2 = 4,5262$ Pr = 0,210

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra Tosse Notturna e grado di gravità.

Paure Notturne:

- Russamento: 115/334 (34,44%);
- OSAS lieve: 97/308 (31,5%);
- OSAS moderata: 69/186 (37,10%)
- OSAS severa: 20/71 (28,17%)

PAURE NOTTURNE			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	219	115	334
	65,56%	34,44%	100%
OSAS lieve	211	97	308
	68,50%	31,5%	100%
OSAS moderata	117	69	186
	62,90%	37,10%	100%
OSAS severa	51	20	71
	71,83%	28,17%	100%
Totale	598	301	899
	66,51%	33,49%	100%

Pearson $\chi^2 = 2,6731$ Pr = 0,445

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra Paure Notturne e grado di gravità.

Wheezing:

- Russamento: 96/334 (28,75%);
- OSAS lieve: 86/308 (27,93%);
- OSAS moderata: 53/186 (28,50%)
- OSAS severa: 18/71 (25,36%)

WHEEZING			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	238	96	334
	71,25%	28,75%	100%
OSAS lieve	222	86	308
	72,07%	27,93%	100%
OSAS moderata	133	53	186
	71,50%	28,50%	100%
OSAS severa	53	18	71
	74,64%	25,36%	100%
Totale	646	253	899
	71,85%	28,15%	100%

Pearson $\chi^2 = 0,3691$ Pr = 0,947

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra Wheezing e grado di gravità.

Insonnia:

- Russamento: 68/334 (20,36%);
- OSAS lieve: 61/308 (19,81%);
- OSAS moderata: 48/186 (25,81%)
- OSAS severa: 14/71 (19,72%)

INSONNIA			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	266 79,64%	68 20,36%	334 100%
OSAS Lieve	247 80,19%	61 19,81%	308 100%
OSAS moderata	138 74,19%	48 25,81%	186 100%
OSAS severa	57 80,28%	14 19,72%	71 100%
Totale	708 78,75%	191 21,15%	899 100%

Pearson $\chi^2 = 2,9501$ Pr = 0,399

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra Insonnia e grado di gravità.

Enuresi:

- Russamento: 87/334 (26,05%);
- OSAS lieve: 97/308 (31,50%);
- OSAS moderata: 68/186 (36,56%)
- OSAS severa: 33/71 (46,48%)

ENURESI			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	247	87	334
	73,95%	26,05%	100%
OSAS lieve	211	97	308
	68,50%	31,50%	100%
OSAS moderata	118	68	186
	63,44%	36,56%	100%
OSAS severa	38	33	71
	53,52%	46,48%	100%
Totale	614	285	899
	68,29%	31,71%	100%

Pearson $\chi^2 = 14,1369$

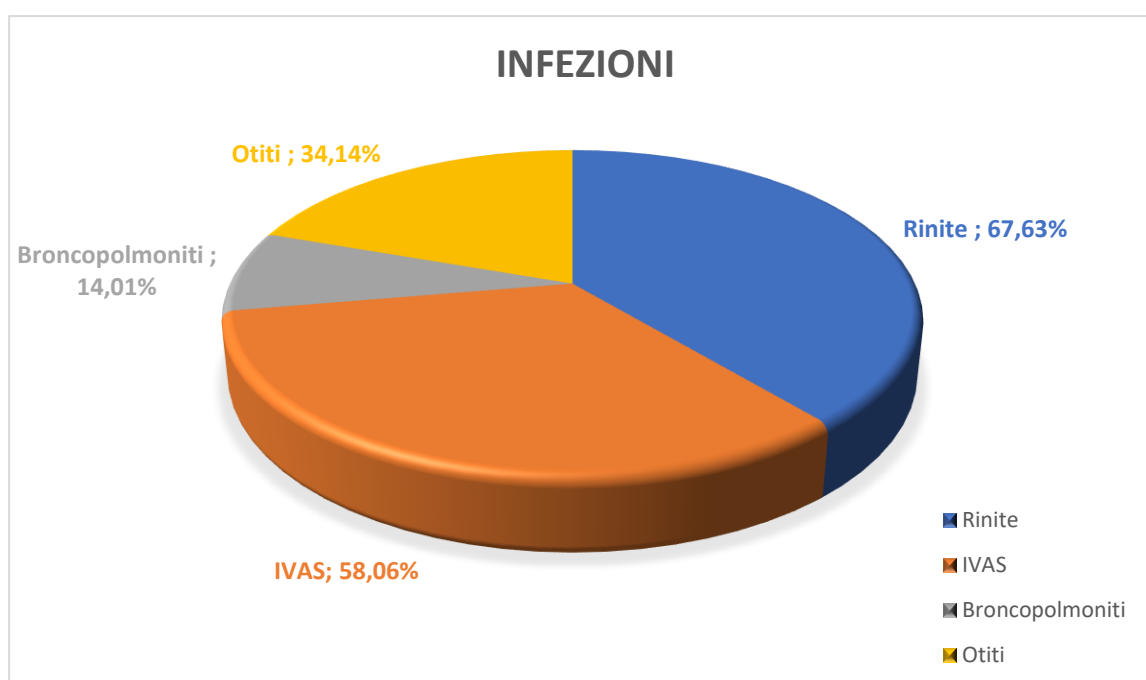
Pr = 0,003

Correlazione statisticamente significativa tra Enuresi e grado di gravità.

Storia di Infezioni

Si può notare come la patologia più frequentemente segnalata è la Rinite (67,63%), seguita dalle Infezioni ricorrenti delle Vie Aeree Superiori (58,06%), invece le Otiti (34,14%) e le Broncopolmoniti (14,01%) sono meno frequenti.

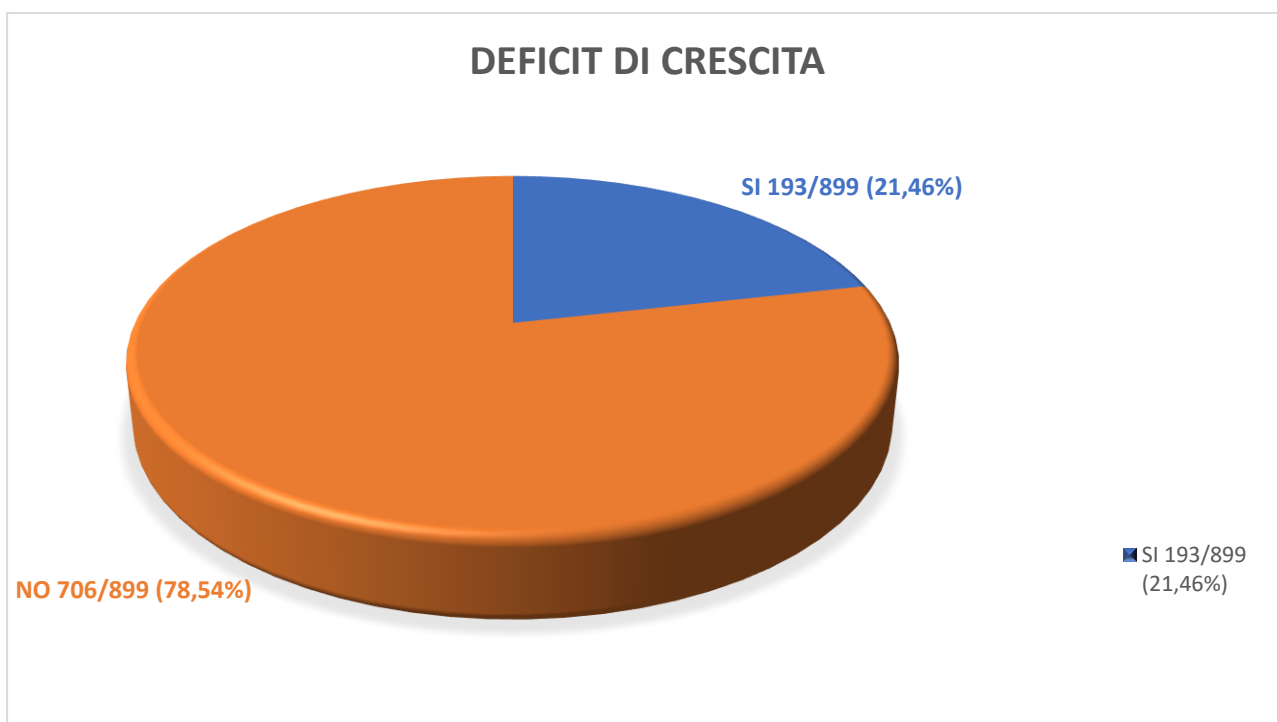
INFEZIONI	SI	NO
Rinite	608 67,63%	291 32,37%
IVAS	522 58,06%	377 41,49%
Broncopolmoniti	126 14,01%	773 85,99%
Otiti	307 34,14%	592 65,86%



Anamnesi personale e fisiologica

Analizzando il database, riscontriamo la presenza di Difetti di Crescita staturo-ponderale in 193 pazienti (21,46%), contro 706 bambini senza questa complicanza (78,54%).

DIFETTI DI CRESCITA	N°	%
SI	193	21,46%
NO	706	78,54%



Tra i problemi scolastici menzionati, troviamo:

- presenza di problemi non ben specificati: 54 bambini (6%);
- Deficit di Attenzione: 6 bambini (0,67%);
- Dislessia: 7 bambini (0,77%);
- Iperattività-Nervosismo: 6 bambini (0,67%);
- Ritardo nel Linguaggio: 2 bambini (0,23%);
- Ritardo Psico-Motorio: 3 bambini (0,34%);
- Sordità 2 bambini (0,22%);

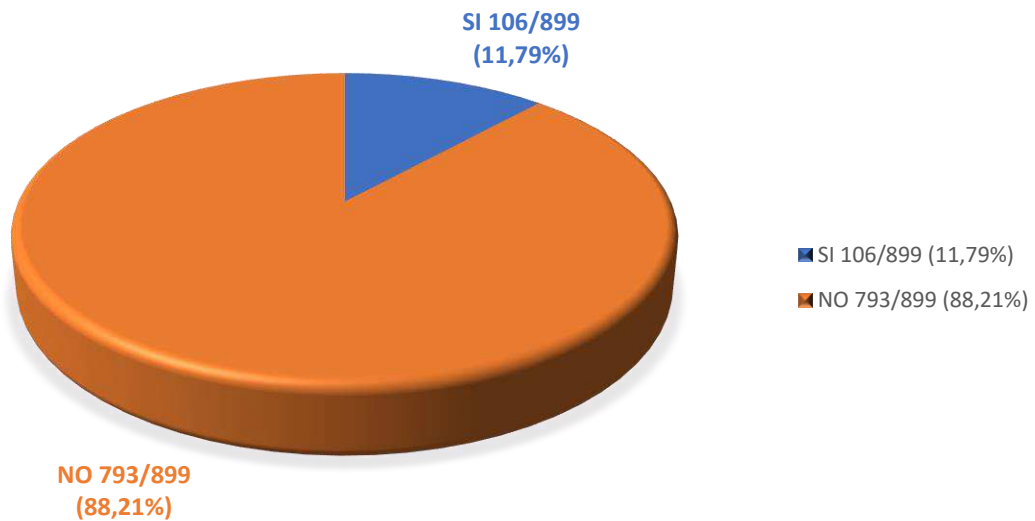
PROBLEMI A SCUOLA	N°	%
SI generico	54	6%
<i>Deficit Attenzione</i>	6	0,67%
<i>Dislessia</i>	7	0,77%
<i>Iperattività-Nervosismo</i>	6	0,67%
<i>Ritardo nel Linguaggio</i>	2	0,23%
<i>Ritardo Psico-Motorio</i>	3	0,34%
<i>Sordità</i>	2	0,22%
NO generico	819	91,10%

Il nostro studio ha preso in considerazione eventuali interventi chirurgici pregressi a cui il piccolo paziente era stato sottoposto ed è stato riscontrato che 106 bambini sono stati sottoposti ad interventi sulle alte vie aeree (11,79%).

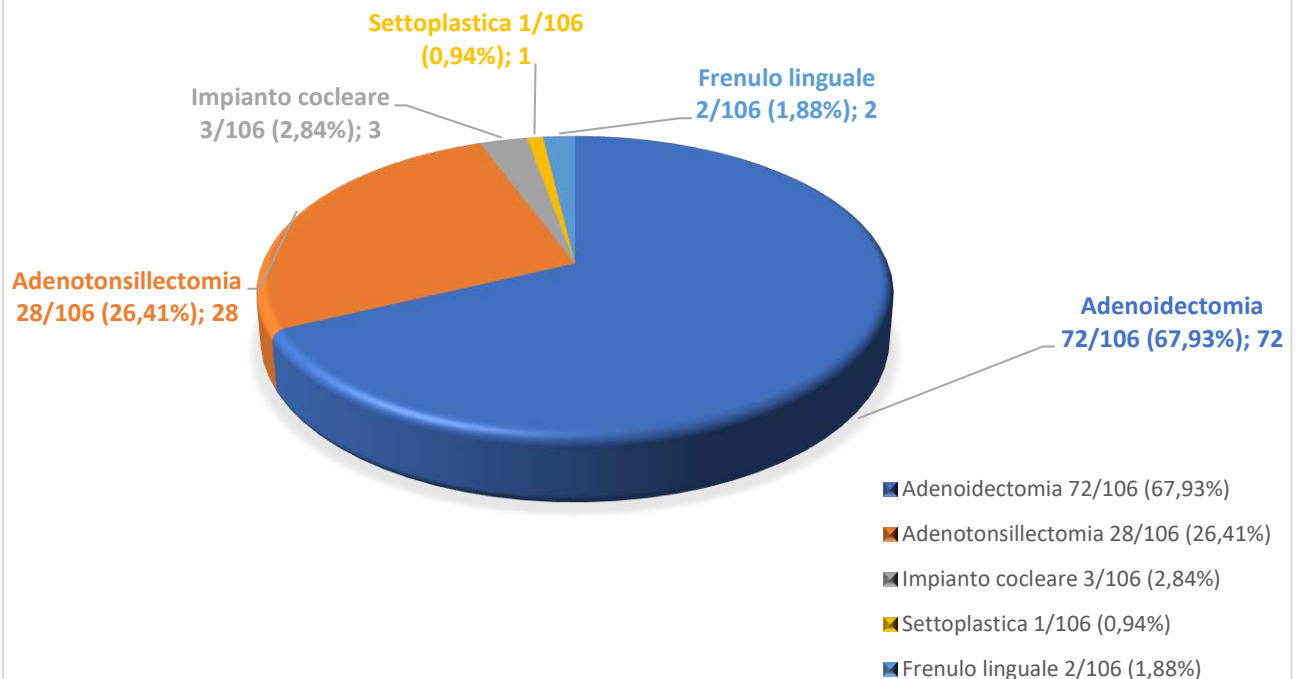
Gli interventi maggiormente effettuati sono stati:

- Adenoidectomia: 72 bambini (67,93%);
- Adenotonsillectomia: 28 bambini (26,41%);
- Impianto Cocleare: 3 bambini (2,84%);
- Settoplastica: 1 bambino (0,94%);
- Frenulo Linguale: 2 bambini (1,88%)

INTERVENTI ALTE VIE AEREE SUPERIORI



TIPO DI INTERVENTO CHIRURGICO ALTE VIE AEREE



In 120 bambini, pari al 13,35% del totale i genitori hanno segnalato in anamnesi storia di Reflusso Gastro-Esofageo, distribuito come segue per i livelli di gravità:

- Russamento: 49/334 (14,68%);
- OSAS lieve: 36/308 (11,69%);
- OSAS moderata: 27/186 (14,52%)
- OSAS severa: 8/71 (11,26%)

REFLUSSO Gastro-Esofageo			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	285 85,32%	49 14,68%	334 100%
OSAS Lieve	272 88,31%	36 11,69%	308 100%
OSAS moderata	159 85,48%	27 14,52%	186 100%
OSAS severa	63 88,73%	8 11,26%	71 100%
Totale	779 86,65%	120 13,35%	899 100%

Pearson $\chi^2 = 1,6247$ Pr = 0,654

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra RGE e grado di gravità.

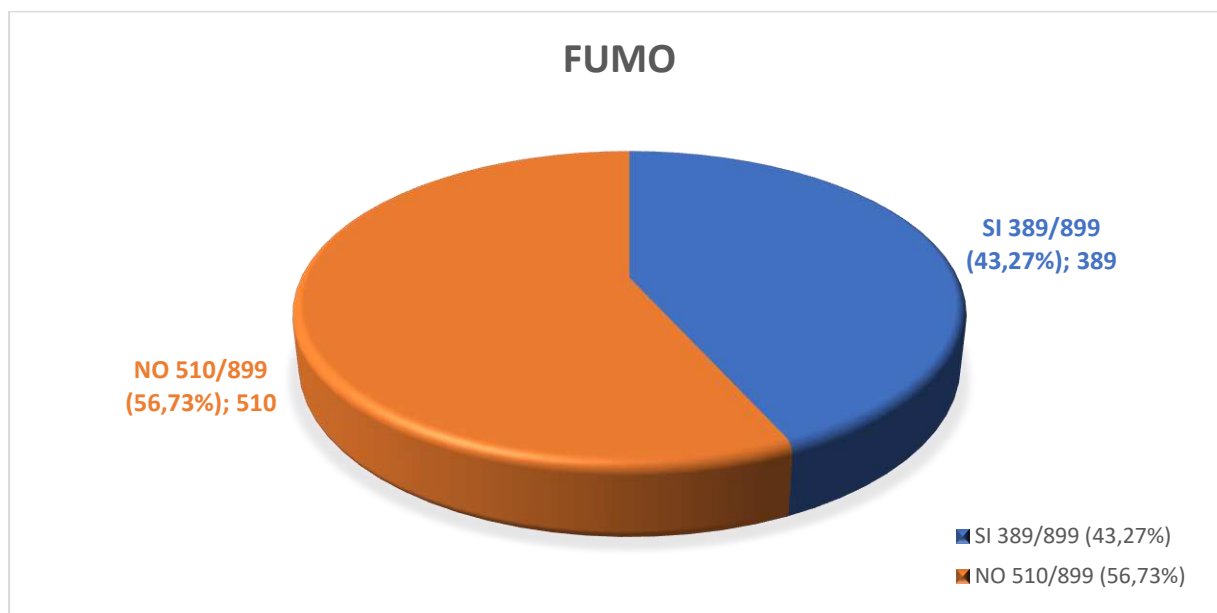
Fattori di Rischio Ambientali

Nello studio sono stati analizzati i fattori di rischio ambientale per valutare eventuali correlazioni significative con i diversi livelli di severità dei SDB, quali:

- Fumo
- Vicinanza a Industrie
- Vicinanza a Zone Trafficate
- Vicinanza ad Aeroporti
- Vicinanza a Fiumi

FUMO:

I bambini con almeno un parente fumatore sono stati 389 (43,27%) contro 510 bambini (56,73%) senza parenti fumatori.



Russamento: 160/334 (47,90%);

- OSAS lieve: 177/308 (37,99%);
- OSAS moderata: 85/186 (45,69%)
- OSAS severa: 27/71 (38,03%)

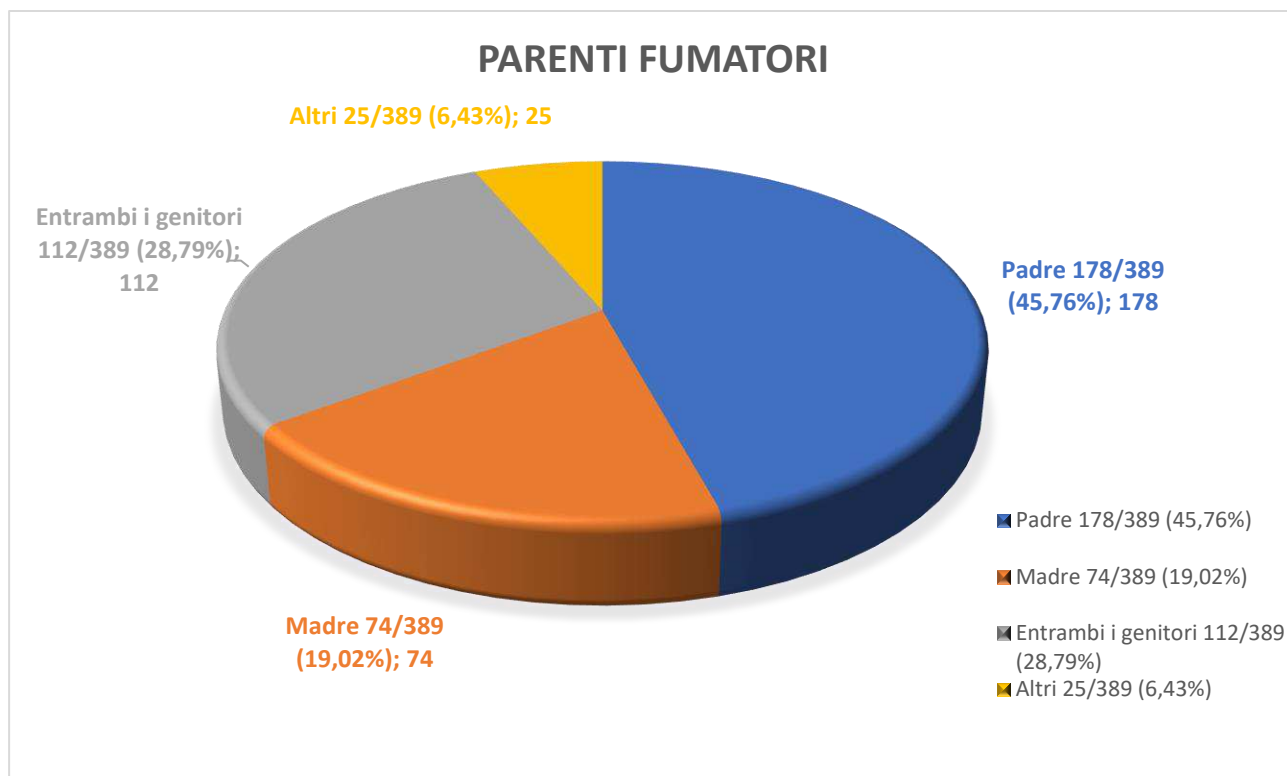
FUMOO			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	174	160	334
	52,09%	47,90%	100%
OSAS lieve	191	117	308
	62,01%	37,99%	100%
OSAS moderata	101	85	186
	54,30%	45,69%	100%
OSAS severa	44	27	71
	61,97%	38,03%	100%
Totale	510	389	899
	56,72%	43,27%	100%

Pearson $\chi^2 = 7,6658$

Pr = 0,053

Correlazione statisticamente significativa tra abitudine tabagica familiare e grado di gravità.

Possiamo notare come il parente maggiormente fumatore sia il padre per 178 bambini (45,76), seguiti da entrambi i genitori per 112 pazienti (28,79%). La madre da sola è fumatrice per 74 bambini (19,02%) e “altri parenti” per 25 (6,43%)



L'abitudine tabagica familiare è distribuita in base alla gravità nel seguente modo:

Padre:

- Russamento: 75/334 (46,29%);
- OSAS lieve: 51/308 (44,73%);
- OSAS moderata: 43/186 (50,58%)
- OSAS severa: 9/71 (34,61%)

Madre:

- Russamento: 34/334 (20,98%);
- OSAS lieve: 19/308 (16,66%);
- OSAS moderata: 18/186 (21,17%)
- OSAS severa: 2/71 (7,69%)

Entrambi i genitori:

- Russamento: 43/334 (26,54%);
- OSAS lieve: 37/308 (32,45%);
- OSAS moderata: 20/186 (23,52%)
- OSAS severa: 11/71 (42,30%)

Altri parenti:

- Russamento: 10/334 (6,17%);
- OSAS lieve: 7/308 (6,14%);
- OSAS moderata: 4/186 (4,73%)
- OSAS severa: 4/71 (15,4%)

PARENTI FUMATORI					
Gravità	Padre	Madre	Genitori	Altri	Totale
Russamento	75 46,29%	34 20,98%	43 26,54%	10 6,17%	162 100%
OSAS lieve	51 44,73%	19 16,66%	37 32,45%	7 6,14%	114 100%
OSAS moderata	43 50,58%	18 21,17%	20 23,52%	4 4,73%	85 100%
OSAS severa	9 34,61%	2 7,69%	11 42,30%	4 15,4%	26 100%
Totale	178 45,99%	73 18,86%	111 28,68%	25 6,45%	387 43,04%

Pearson $\chi^2 = 10,7483$

Pr = 0,293

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra abitudine grado di parentela familiare fumatori e grado di gravità.

La media delle sigarette al giorno è stata di 14,3 sigarette/die, con una mediana di 15.

Nella Tabella 18 possiamo leggere i risultati complessivi delle sigarette fumate.

Tabella 18: Sigarette fumate in un giorno

N° SIGARETTE/DIE	N°	%
1	3	0,77
2	17	4,37
3	15	3,86
4	20	5,14
5	17	4,37
6	16	4,11
7	6	1,54
8	2	0,51
10	82	21,08
12	4	1,03
13	1	0,26
14	3	0,77
15	43	11,05
20	132	33,93
30	10	2,57
40	11	2,83
50	3	0,77
60	2	0,51
>60	2	0,51
Totale	389	100%

La quantità di sigarette fumate al giorno è stata indicata come segue:

A= meno di 10 sigarette;

B= tra 10 e 20 sigarette;

C= ≥ 20 sigarette;

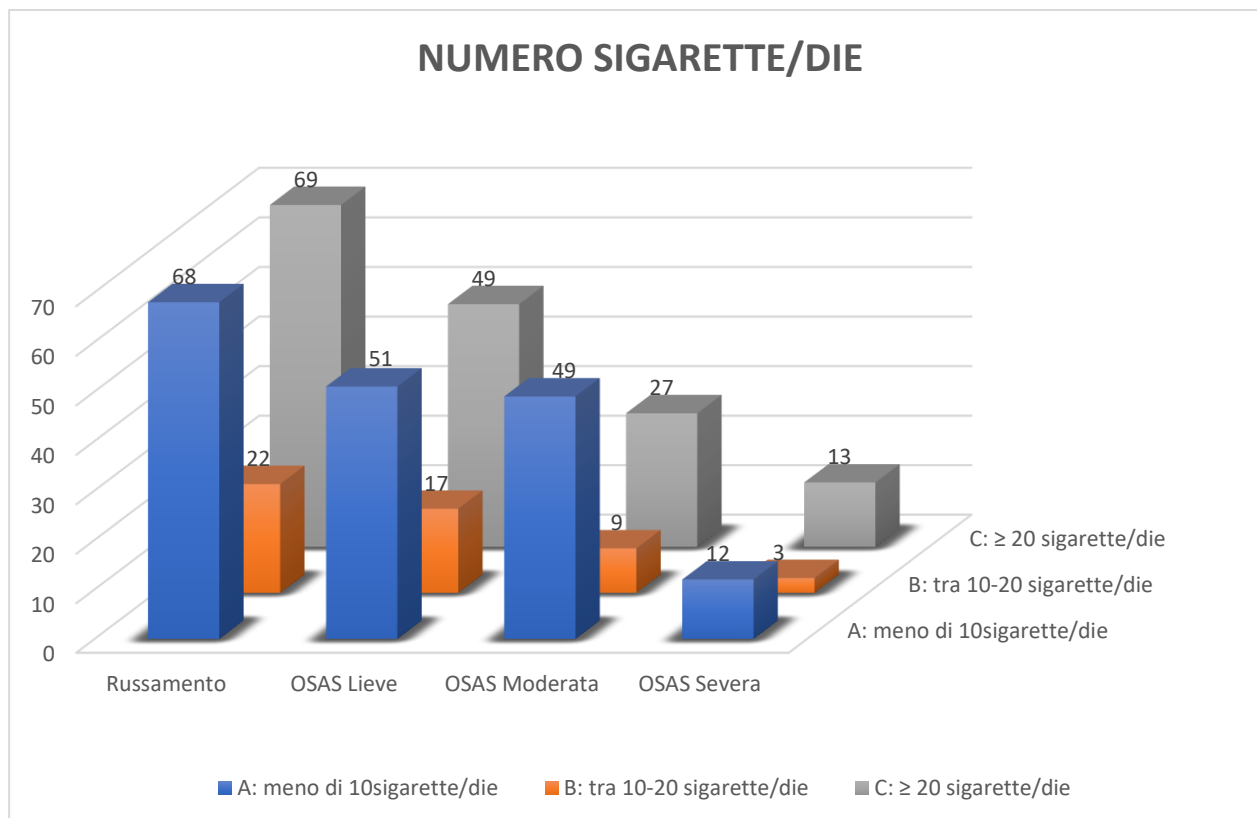
Nella Tabella 19 viene evidenziato il numero di sigarette fumate al giorno diviso in base ai gradi di gravità, e possiamo notare che vi è assenza di correlazione statisticamente significativa tra il numero di sigarette e grado di gravità.

Tabella 19: Numero di sigarette fumate in un giorno e gravità della patologia.

NUMERO DI SIGARETTE/DIE				
Gravità	A	B	C	Totale
Russamento	68 42,76%	22 13,83%	69 43,39%	159 100%
OSAS lieve	51 43,58%	17 14,52%	49 41,90%	117 100%
OSAS moderata	49 57,64%	9 10,58%	27 31,78%	85 100%
OSAS severa	12 42,85%	3 10,71%	13 46,44%	28 100%
Totale	180 46,27%	51 13,11%	158 40,62%	389 100%

Pearson $\chi^2 = 6,0513$ Pr = 0,417

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra il numero di sigarette e grado di gravità.



INDUSTRIE

I bambini che abitano in aree industriali con possibile esposizione ad inquinanti industriali è 98 (10%), contro 801 (89,10%) di bambini “non esposti”.

In base al grado di severità:

- Russamento: 34/334 (10,18%);
- OSAS lieve: 37/308 (12,02%);
- OSAS moderata: 19/186 (10,22%)
- OSAS severa: 8/71 (11,27%)

INDUSTRIE			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	300	34	334
	89,82%	10,18%	100%
OSAS lieve	271	37	308
	87,98%	12,02%	100%
OSAS moderata	167	19	186
	89,78%	10,22%	100%
OSAS severa	63	8	71
	88,73%	11,27%	100%
Totale	801	98	899
	89,09%	10,91%	100%

Pearson $\chi^2 = 0,6710$ Pr = 0,880

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra abitazione vicino alle industrie e grado di gravità.

TRAFFICO

I bambini che abitano in zone con traffico stradale, quali autostrade o strade a scorrimento veloce e con possibile esposizione a inquinanti prodotti dal traffico veicolare sono 187 (20,80 %), mentre 712 bambini (79,2%) non sono esposti a tali inquinati.

Possiamo notare la distribuzione secondo i vari livelli di gravità e si evidenzia l'assenza di una correlazione significativa dal punto di vista statistico.

- Russamento: 68/334 (20,36%);
- OSAS lieve: 65/308 (21,10%);
- OSAS moderata: 39/186 (20,97%)
- OSAS severa: 16/71 (22,54%)

TRAFFICO			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	266 79,64%	68 20,36%	334 100%
OSAS lieve	243 78,90%	65 21,10%	308 100%
OSAS moderata	147 79,03%	39 20,97%	186 100%
OSAS severa	55 77,46%	16 22,54%	71 100%
Totale	711 79,08%	188 20,91%	899 100%

Pearson $\chi^2 = 0,1820$ Pr = 0,980

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra abitazione vicino alle zone con alto traffico e grado di gravità.

AEROPORTI

I bambini del nostro studio con abitazione vicino ad Aeroporti e con possibile esposizione a inquinanti derivati dall'ambiente e dal traffico aeroportuale sono 89 (9,89%), contro 810 bambini (90,11%%) non esposti. Anche in questo caso, non vi è correlazione significativa.

I nostri pazienti sono pertanto così suddivisi:

- Russamento: 27/334 (8,09%);
- OSAS lieve: 39/308 (12,67%);
- OSAS moderata: 14/186 (7,53%)
- OSAS severa: 9/71 (12,68%)

AEROPORTI			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	307 91,91%	27 8,09%	334 100%
OSAS lieve	269 87,33%	39 12,67%	308 100%
OSAS moderata	172 92,47%	14 7,53%	186 100%
OSAS severa	62 87,32%	9 12,68%	71 100%
Totale	810 90,10%	89 9,90	899 100%

Pearson $\chi^2 = 5,6577$

Pr = 0,130

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra abitazione vicino a zona aeroportuale e grado di gravità.

FIUMI E LAGHI

I bambini del nostro studio con casa vicino a fiumi e laghi sono risultati 127 (14,13%), contro i 772 (85,87%) bambini che abitano lontano da essi.

- Russamento: 39/334 (11,68%);
- OSAS lieve: 50/308 (16,24%);
- OSAS moderata: 25/186 (13,45%)
- OSAS severa: 13/71 (18,31%)

FIUMI			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	295	39	334
	88,32%	11,68%	100%
OSAS lieve	258	50	308
	83,76%	16,24%	100%
OSAS moderat	161	25	186
	86,55%	13,45%	100%
OSAS severa	58	13	71
	81,69%	18,31%	100%
Totale	772	127	899
	85,87%	14,13%	100%

Pearson $\chi^2 = 3,8762$ Pr = 0,275

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra abitazione vicino a zona adiacenti a corsi d'acqua e grado di gravità.

Fattori costituzionali

Allergie e tipologia di Allergeni, Familiarità per Russamento o OSAS, BMI, Malocclusione e Palato Ogivale, sono i fattori costituzionali considerati per valutare correlazioni con i diversi gradi di importanza dei SDB.

ALLERGIE E RELATIVE TIPOLOGIE DI ALLERGENI

Nel questionario proposto ai genitori, è stato chiesto se ai bambini fosse stata diagnosticata atopia tramite *Prick test* o *RAST test* ed inoltre di specificare la tipologia di Allergeni implicati; è stata compiuta quindi una suddivisione in 4 categorie: Inalanti, Alimenti, Alimenti + Inalanti, Farmaci.

Il numero di bambini atopici in totale è risultato essere pari a 222 (24,69%).

- Russamento: 89/334 (26,65%);
- OSAS lieve: 82/308 (26,62%);
- OSAS moderata: 35/186 (18,81%)
- OSAS severa: 16/71 (22,53%)

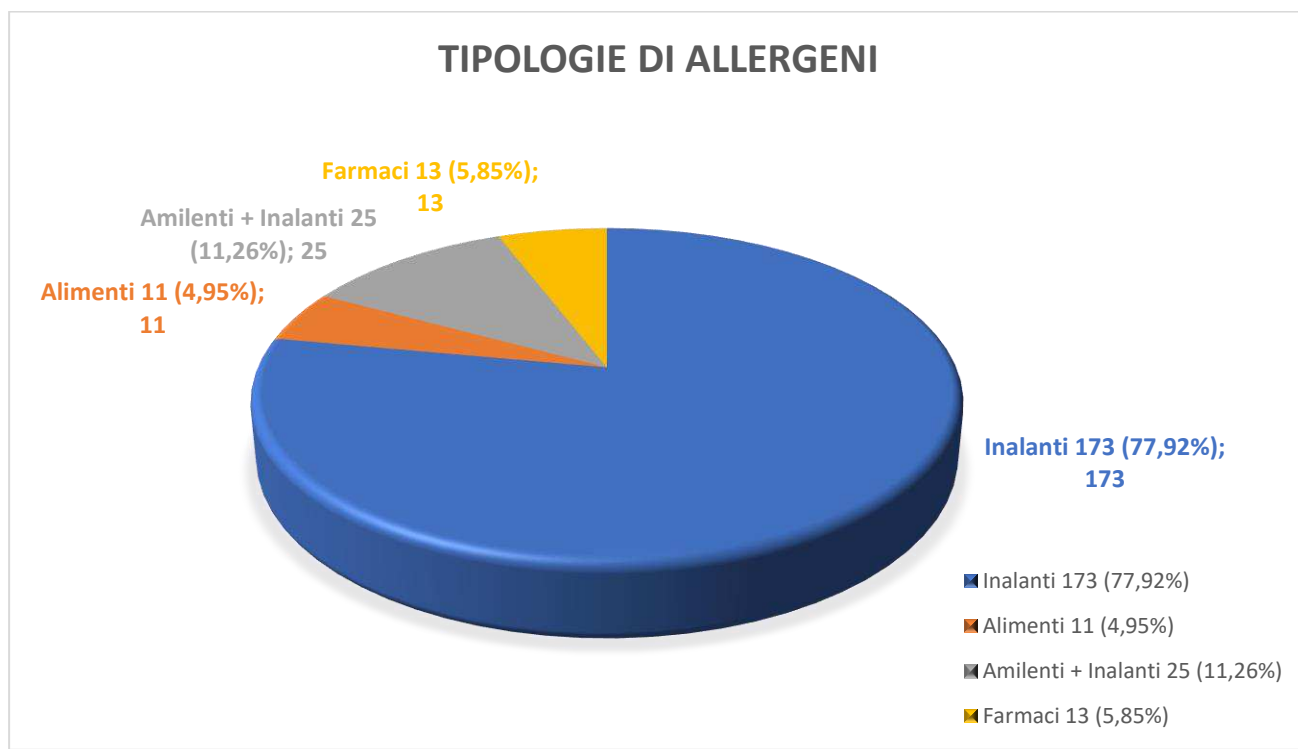
ALLERGIE			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	245	89	334
	73,35%	26,65%	100%
OSAS lieve	226	82	308
	73,37%	26,62%	100%
OSAS moderata	151	35	186
	81,18%	18,81%	100%
OSAS severa	55	16	71
	77,46%	22,53%	100%
Totale	677	222	899
	75,30%	24,69%	100%

Pearson $\chi^2 = 4,9337$ Pr = 0,177

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra presenza di Allergia e grado di gravità.

I bambini atopici hanno inoltre riportato la seguente distribuzione per i diversi tipi di allergeni:

- Inalanti: 173 bambini (77,92%);
- Alimenti: 11 bambini (4,95%);
- Alimenti + Inalanti: 25 bambini (11,26%);
- Farmaci: 13 bambini (5,85%);



Inalanti:

- Russamento: 70/89 (78,65%);
- OSAS lieve: 67/82 (81,73%);
- OSAS moderata: 22/35 (68,76%);
- OSAS severa: 11/16 (68,75%)

Alimenti:

- Russamento: 6/89 (6,74%);
- OSAS lieve: 5/82 (26,62%);
- OSAS moderata: 0/35 (0%);
- OSAS severa: 0/16 (0%)

Alimenti + Inalanti:

- Russamento: 12/89 (13,49%);
- OSAS lieve: 5/82 (6,09%);
- OSAS moderata: 5/35 (15,62%)
- OSAS severa: 3/16 (18,75%)

Farmaci:

- Russamento: 1/89 (1,12%);
- OSAS lieve: 5/82 (6,09%);
- OSAS moderata: 5/35 (15,62%)
- OSAS severa: 2/16 (12,50%)

ALLERGENI					
Gravità	Inalanti	Alimenti	Alimenti + Inalanti	Farmaci	Totale
Russamento	70 78,65%	6 6,74%	12 13,49%	1 1,12%	89 100%
OSAS lieve	67 81,73%	5 6,09%	5 6,09%	5 6,09%	82 100%
OSAS moderata	22 68,76%	0	5 15,62%	5 15,62%	32 100%
OSAS severa	11 68,75%	0	3 18,75%	2 12,5%	16 100%
Totale	170 77,64%	11 5,02%	25 11,41%	13 5,93%	219 100%

Pearson $\chi^2 = 17,1115$

Pr = 0,047

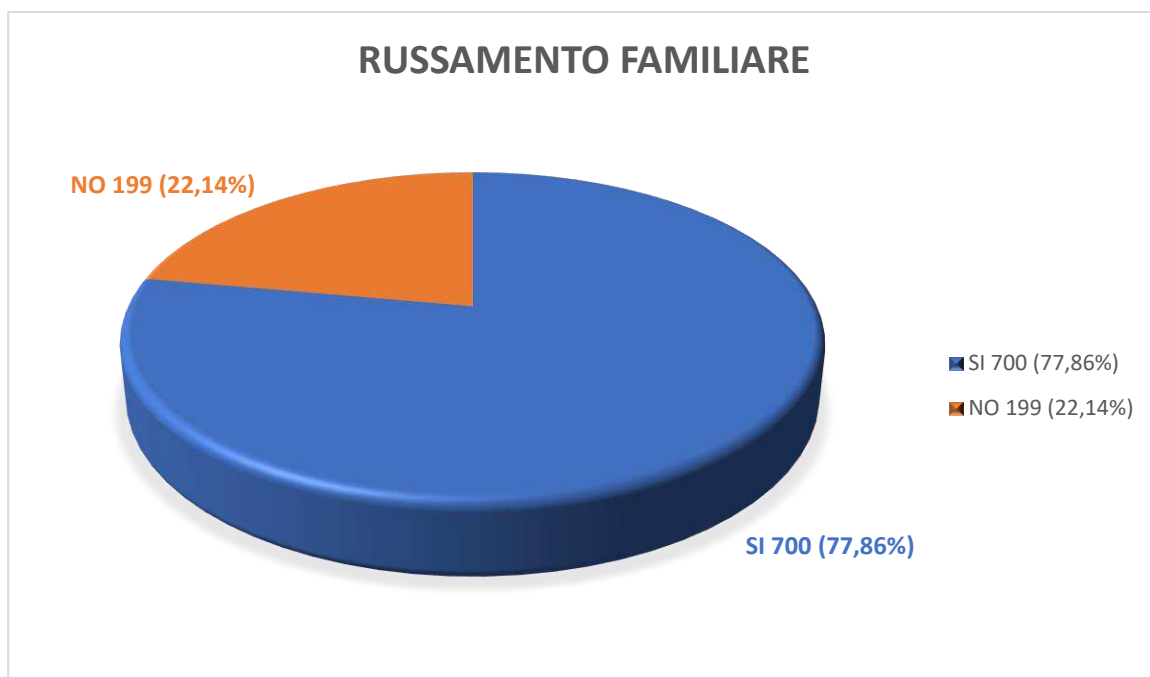
Fisher's exact = 0,027

I risultati del test mostrano che non c'è indipendenza tra allergeni e gravità dei sintomi respiratori, esiste cioè una relazione tra allergeni e gravità. Le proporzioni di esposizione ad allergeni variano in modo non casuale nei livelli di gravità.

FAMILIARITA' PER DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO

RUSSAMENTO FAMILIARE:

Il numero totale di bambini con Russamento in famiglia è stato pari a 700 (77,86%), contro 199 bambini (22,14%) senza familiari con Russamento.



- Russamento: 265/334 (79,35%);
- OSAS lieve: 246/308 (79,88%);
- OSAS moderata: 139/186 (74,74%)
- OSAS severa: 49/71 (69,02%)

RUSSAMENTO FAMILIARE			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	69 20,65%	265 79,35%	334 100%
OSAS lieve	62 20,12%	246 79,88%	308 100%
OSAS moderata	47 25,26%	139 74,74%	186 100%
OSAS severa	22 30,98%	49 69,02%	71 100%
Totale	200 22,24%	699 77,76%	899 100%

Pearson $\chi^2 = 5,0132$

Pr = 0,171

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra russamento familiare e grado di gravità.

Il familiare con russamento era nel 57,43% dei casi (402 bambini) il padre, “altri” (nonni, fratelli, zii) nel 20,29% (pari a 142 bambini), entrambi i genitori nel 13,57% (95 bambini) e la mamma nel restante 8,71% (61 bambini).

Analizzando dal punto di vista della gravità osserviamo:

Padre:

- Russamento: 165/334 (49,40%);
- OSAS lieve: 133/308 (43,18%);
- OSAS moderata: 80/186 (43,01%)
- OSAS severa: 23/71 (31,39%)

Altri (nonno, fratelli, zii...):

- Russamento: 47/334 (14,07%);
- OSAS lieve: 59/308 (19,15%);
- OSAS moderata: 24/186 (12,90%)
- OSAS severa: 12/71 (16,90%)

Entrambi i genitori:

- Russamento: 28/334 (8,38%);
- OSAS lieve: 36/308 (11,68%);
- OSAS moderata: 22/186 (11,82%)
- OSAS severa: 9/71 (12,67%)

Madre:

- Russamento: 24/334 (7,18%);
- OSAS lieve: 17/308 (5,51%);
- OSAS moderata: 15/186 (8,06%)
- OSAS severa: 5/71 (7,04%)

PARENTI RUSSAMENTO FAMILIARE					
Gravità	Padre	Altri	Genitori	Madre	Totale
Russamento	165	47	28	24	334
	49,40%	14,07%	8,38%	7,18%	100%
OSAS lieve	133	59	36	17	308
	43,18%	19,15%	11,68%	5,51%	100%
OSAS moderat	80	24	22	15	186
	43,01%	12,90%	11,82%	8,06%	100%
OSAS severa	23	12	9	5	71
	32,39%	16,90%	12,67%	7,04%	100%
Totale	399	142	95	60	899
	44,38%	15,79%	10,56%	6,67%	100%

Pearson $\chi^2 = 15,2230$

Pr = 0,229

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra familiare con Russamento e grado di gravità.

OSAS FAMILIARE

L'OSAS familiare è stata riscontrata in 315 bambini (35,03%), contro i 584 (64,97%) bambini senza OSAS familiare.

- Russamento: 124/334 (37,13%);
- OSAS lieve: 96/308 (31,16%);
- OSAS moderata: 73/186 (39,24%)
- OSAS severa: 22/71 (30,99%)

OSAS FAMILIARE			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	210	124	334
	62,87%	37,13%	100%
OSAS lieve	212	96	308
	68,83%	31,16%	100%
OSAS moderata	110	73	186
	59,13%	39,24%	100%
OSAS severa	49	22	71
	69,01%	30,99%	100%
Totale	581	315	899
	64,62%	35,03%	100%

Pearson $\chi^2 = 5,0575$

Pr = 0,168

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra OSAS familiare e grado di gravità.

Tra i nostri piccoli pazienti con OSAS familiare, i parenti affetti sono stati “altri” (nonni, fratelli, zii) nel 35,03% dei casi (pari a 143 bambini), il padre nel 33,96% (107 bambini), la madre nel 15,55% (49 bambini) ed entrambi i genitori nel 5,07% dei casi (pari a 16 bambini).

Se osserviamo la distribuzione per grado di gravità possiamo notare che non vi è associazione significativa dal punto di vista statistico.

Altri (nonno, fratelli, zii...):

- Russamento: 54/334 (16,16%);
- OSAS lieve: 48/308 (15,58%);
- OSAS moderata: 30/186 (16,12%)
- OSAS severa: 10/71 (14,08%)

Padre:

- Russamento: 47/334 (14,07%);
- OSAS lieve: 24/308 (7,79%);
- OSAS moderata: 29/186 (15,59%)
- OSAS severa: 9/71 (12,67%)

Madre:

- Russamento: 18/334 (5,38%);
- OSAS lieve: 19/308 (6,16%);
- OSAS moderata: 12/186 (6,45%)
- OSAS severa: 1/71 (1,40%)

Entrambi i genitori:

- Russamento: 5/334 (1,49%);
- OSAS lieve: 5/308 (1,62%);
- OSAS moderata: 5/186 (2,68%)
- OSAS severa: 2/71 (2,81%)

PARENTI OSAS FAMILIARE						
Gravità	Altri	Padre	Madre	Genitori	No	Totale
0	54	47	18	5	210	334
	16,16%	14,07%	5,38%	1,49%	62,99%	100%
1	48	24	19	5	212	308
	15,58%	7,79%	6,16%	1,62%	31,15%	100%
2	30	29	12	5	110	186
	16,12%	15,59%	6,45%	2,68%	59,16%	100%
3	10	9	1	2	49	71
	14,08%	12,67%	1,40%	2,81%	30,96%	100%
Totale	142	109	50	17	581	899
	15,79%	12,12	2,22%	1,89%	67,98%	100%

Pearson $\chi^2 = 12,8522$

Pr = 0,308

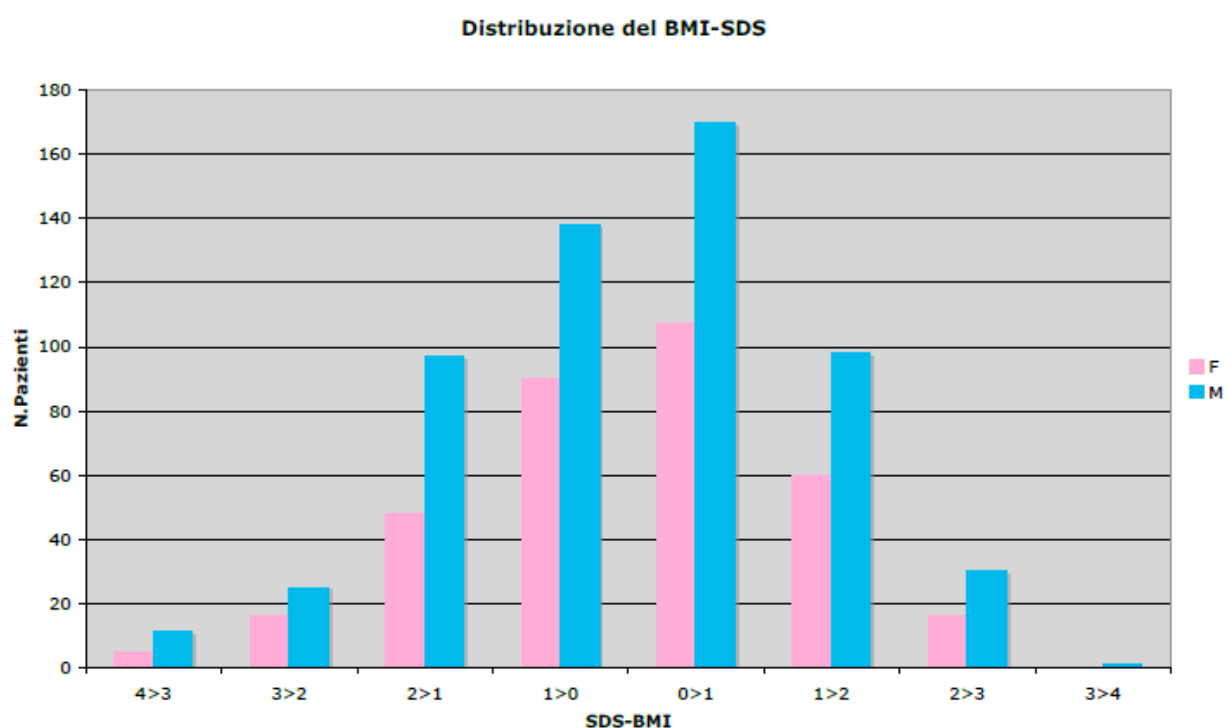
Assenza di correlazione statisticamente significativa tra familiare con OSAS e grado di gravità.

BMI

Tutti i pazienti del nostro studio sono stati sottoposti ad anamnesi accurata ed attento esame obiettivo, con misurazione del peso ed altezza e calcolo del BMI, che è stato poi adattato ai percentili di crescita e sono stati ottenuti i seguenti risultati (Tabella 20):

Tabella 20: BMI e percentili di crescita

VARIABILE	OBS	%	CENTILE	95% conf. intervallo	
BMI	899	5	13.09432	12.79903	13.2522
		25	14.81481	14.64555	14.95563
		50	16	16	16.32653
		75	18.10774	17.76077	18.51786
		95	23.36933	23.48942	26.18041



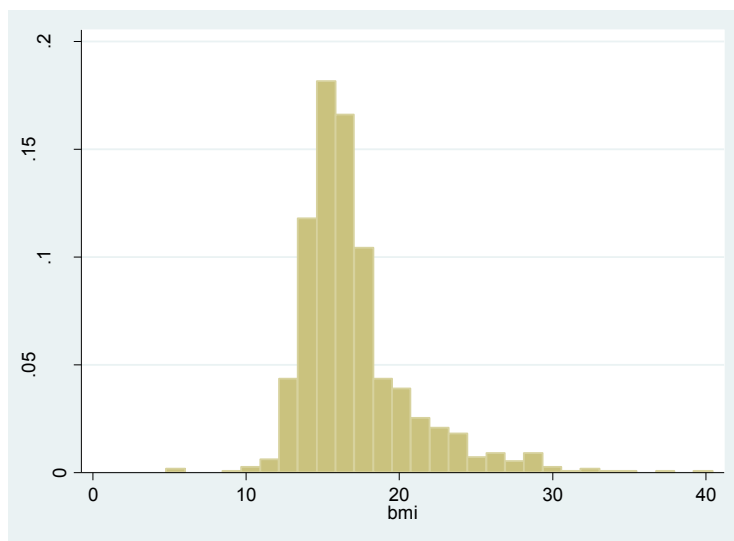
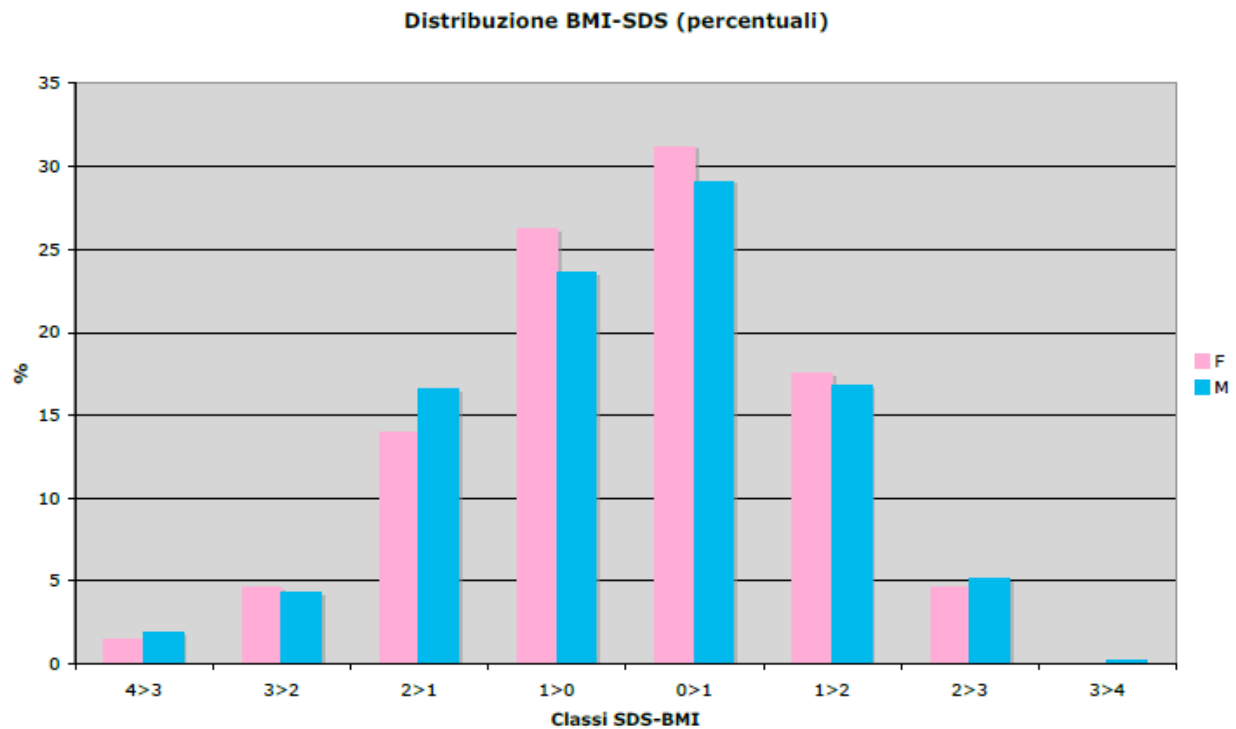


Figura 17: Distribuzione media dell'indice di massa corporea

Il grafico nella figura 17, ci mostra come, nel nostro campione in esame, la distribuzione media dell'indice di massa corporea oscilla tra il 15 e il 17 e dimostra che il numero di bambini in sovrappeso è minore in confronto al numero di bambini normopeso o sottopeso.

BMI medio per gravità (Figura 18a e 18b; Tabella 21):

Tabella 21: BMI medio per gravità

BMI			
Gravità	Media	Dev. Standard	Frequenza
Russamento	17,058546	3,435408	334
OSAS lieve	17,154252	3,5488969	308
OSAS moderata	16,91346	4,1428802	186
OSAS severa	17,095258	4,1979069	71
Totale	17,064217	3,6877349	899

Non si è trovata una differenza statisticamente significativa tra grado di obesità e livelli di gravità ($p = 0.91$).

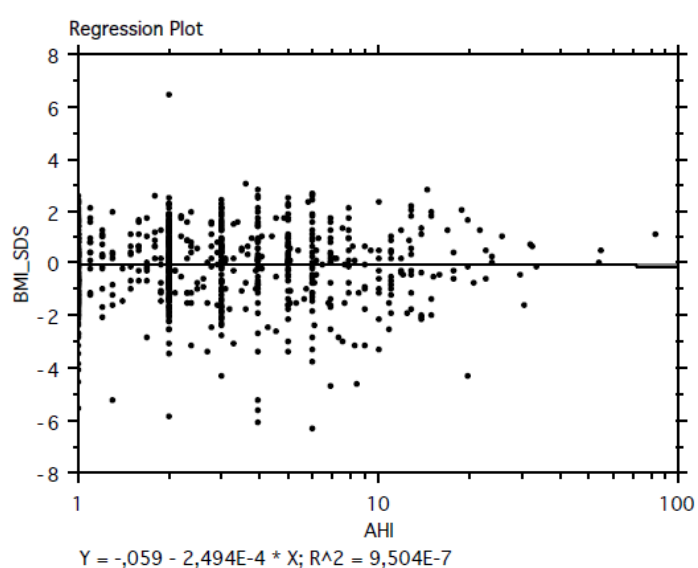
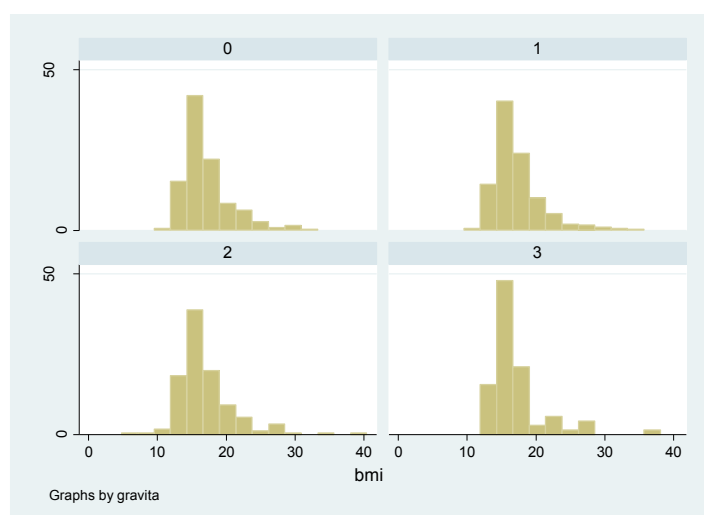


Figura 18a e 18b: BMI medio per gravità; BMI e AHI

MALOCCLUSIONE DENTALE

Tra i pazienti analizzati vi sono 190 casi (21,14%) di malocclusione dentale, rispetto a 709 bambini privi (78,87%).

In base ai livelli di gravità:

- Russamento: 68/334 (20,36%);
- OSAS lieve: 74/308 (24,03%);
- OSAS moderata: 37/186 (19,36%)
- OSAS severa: 14/71 (19,72%)

MALOCCLUSIONE			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	266	68	334
	79,64%	20,36%	100%
OSAS lieve	234	74	308
	75,97%	24,03%	100%
OSAS moderata	150	37	186
	80,64%	19,36%	100%
OSAS severa	57	14	71
	80,28%	19,72%	100%
Totale	707	192	899
	78,64%	21,36%	100%

Pearson $\chi^2 = 1,9157$ Pr = 0,590

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra malocclusione e grado di gravità.

PALATO OGIVALE

I bambini con palato ogivale appartenenti allo studio in esame sono risultati 378 (42,05%), contro i 521 (57,95%), senza questa anomalia.

Tra questi il livello di gravità è stato:

- Russamento: 129/334 (38,63%);
- OSAS lieve: 133/308 (43,19%);
- OSAS moderata: 79/186 (42,48%)
- OSAS severa: 37/71 (52,11%)

PALATO OGIVALE			
Gravità	NO	SI	Totale
Russamento	205	129	334
	61,37	38,63%	100%
OSAS lieve	175	133	308
	56,81%	43,19%	100%
OSAS moderata	107	79	186
	57,52%	42,48%	100%
OSAS severa	34	37	71
	47,88%	52,11%	100%
Totale	521	378	899
	57,95%	42,05%	100%

Pearson $\chi^2 = 4,7359$

Pr = 0,192

Assenza di correlazione statisticamente significativa tra palato ogivale e grado di gravità.

IPERTROFIA TONSILLARE

Analizzando il database per quanto riguarda l'ipertrofia tonsillare, è stato possibile risalire all'informazione in 841 bambini, rielaborando il seguente grafico:

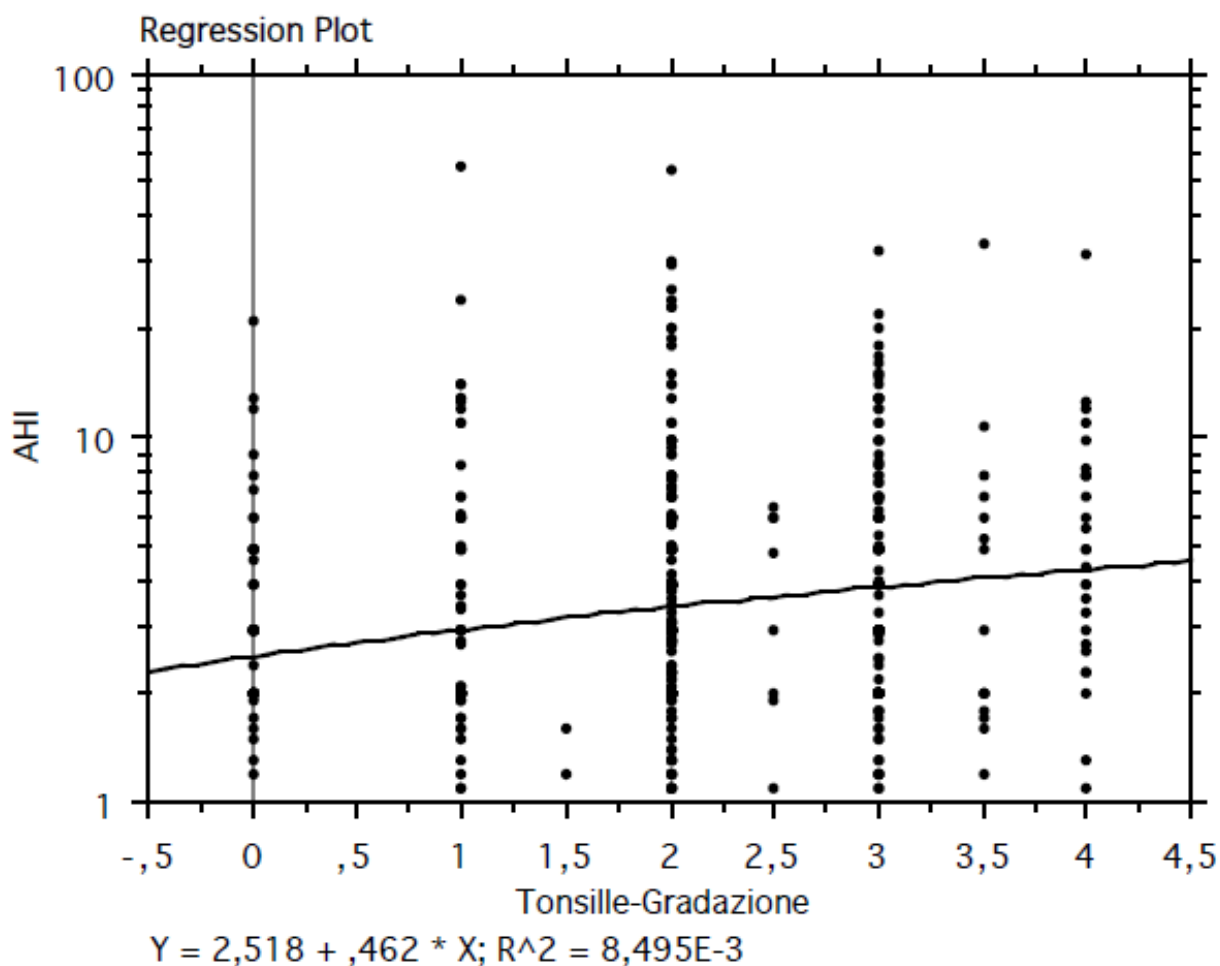


Grafico 1: Tonsille – AHI

Regression Summary

AHI vs. Tonsille-Gradazione

Count	841
Num. Missing	102
R	,092
R Squared	8,495E-3
Adjusted R Squared	7,313E-3
RMS Residual	5,033

ANOVA Table

AHI vs. Tonsille-Gradazione

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
Regression	1	182,074	182,074	7,188	,0075
Residual	839	21251,748	25,330		
Tota	840	21433,822			

Regression Coefficients

AHI vs. Tonsille-Gradazione

	Coefficient	Std. Error	Std. Coeff.	t-Value	P-Value
Intercept	2,518	,389	2,518	6,479	<,0001
Tonsille-Gradazione	,462	,172	,092	2,681	,0075

Correlazione tra AHI ed ipertrofia tonsillare.

Al termine, prendendo in considerazione le variabili BMI, ipertrofia tonsillare e le anomalie cranio-facciali quali la malocclusione ed il palato ogivale si è calcolato quanto segue:

Regression Summary

AHI vs. 4 Independents

Count	823
Num. Missing	120
R	,101
R Squared	,010
Adjusted R Squared	5,278E-3
RMS Residual	5,801

ANOVA Table

AHI vs. 4 Independents

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
Regression	4	215,911	53,978	2,090	,0802
Residual	818	21121,785	25,821		
Tota	822	21337,696			

Regression Coefficients

AHI vs. 4 Independents

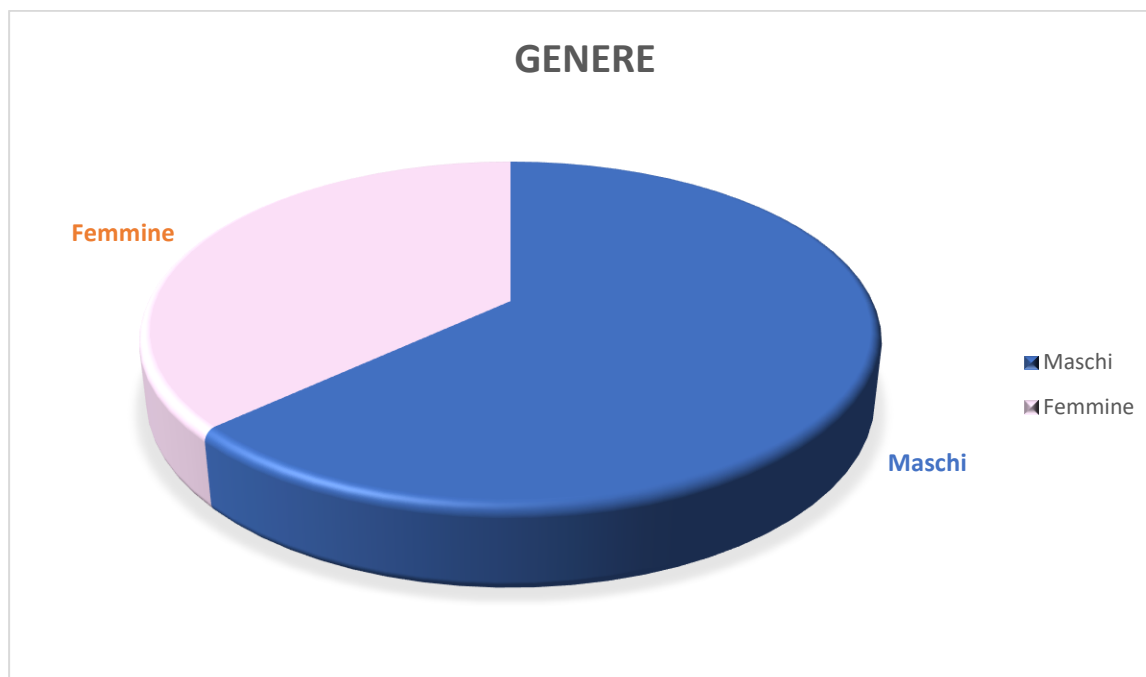
	Coefficient	Std. Error	Std. Coeff.	t-Value	P-Value
Intercept	2,436	,418	2,436	5,834	<,0001
BMI_SDS	-,056	,126	-,016	-,447	,6553
Tonsille-Gradazione	,462	,177	,091	2,606	,0093
Malocc_grado	,366	,458	,029	,800	,4240
Pal_ogiv	,071	,374	6,885E-3	,190	,8496

La regressione multipla dimostra che l'ipertrofia adenotonsillare è indipendentemente correlata all'AHI (delle 4 variabile prese in esame è l'unica che ha un $p < 0,05$).

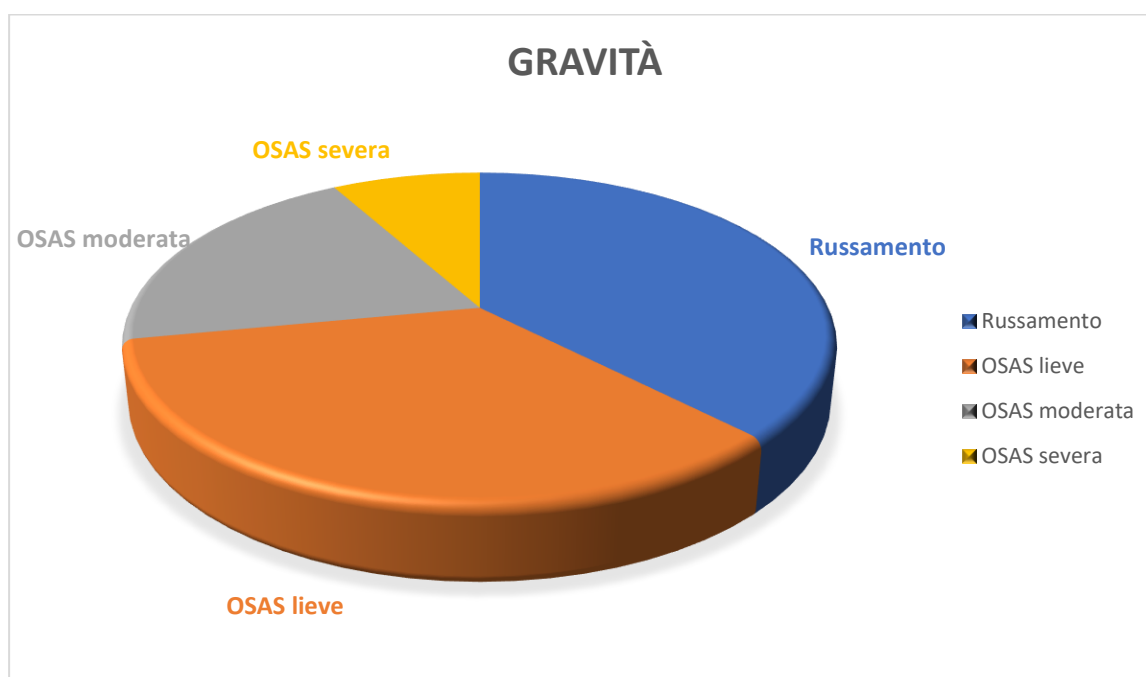
Distribuzione dei disturbi respiratori nel sonno nella Provincia di Varese

Dal nostro database abbiamo ricavato i comuni di residenza di ogni bambino, nell'ambito della Provincia di Varese. Tra i nostri 899 pazienti, tuttavia è stato possibile risalire alla residenza solo in 754 bambini.

Tra questi, vi erano 278 femmine (36,87%) e 467 maschi (63,13%).

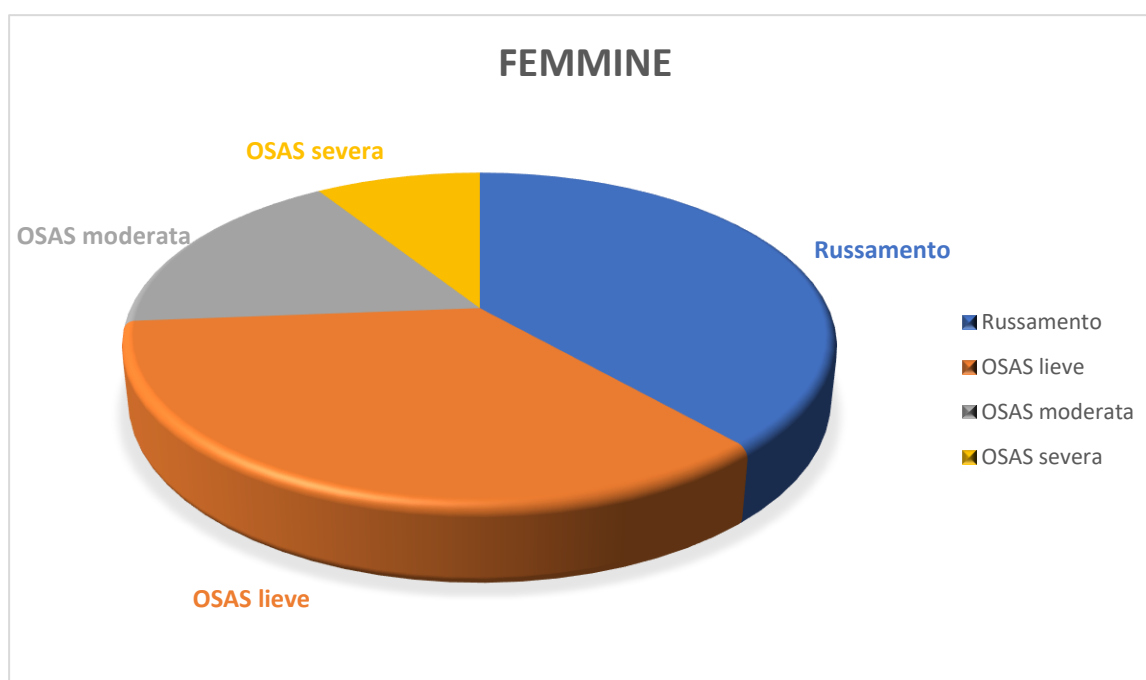


Nel nostro campione possiamo individuare che la maggior parte dei bambini presentava russamento (284 bambini, pari a 37,67%) seguito da OSAS lieve (259 bambini, pari a 34,35%), seguito da OSAS moderata (150 bambini, pari al 19,89%) e severa (61 bambini, pari a 8,09%).



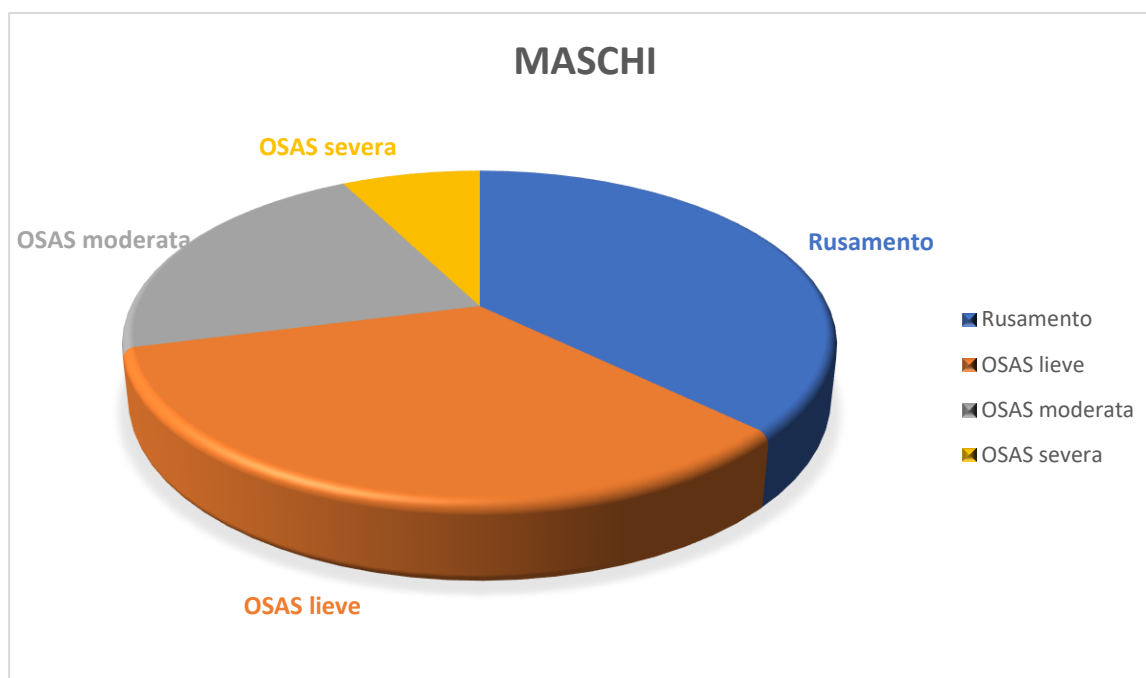
Variabile	Tutti	Maschi	Femmine	p-value
Gravità				
Russamento	284 (37,67%)	177 (37,18%)	107 (38,49%)	0,541
OSAS lieve	259 (34,35%)	161 (33,82%)	98 (35,25%)	
OSAS moderata	150 (19,89%)	102 (21,43%)	48 (17,27%)	
OSAS severa	61 (8,09%)	36 (7,56%)	25 (8,99%)	
AHI	2 (1 ; 4)	2 (1 ; 3,7)	2 (1 ; 4)	0,261

Dal punto di vista della gravità e del genere, si è riscontrato che nel sesso femminile 107 bambine (38,49%) presentavano russamento, 98 (35,25%) OSAS lieve, 48 (17,27%) OSAS moderata e 25 (8,99%) OSAS grave.



Nel sesso maschile 177 bambini (37,18%) russamento, 161 (33,82%) OSAS lieve, 102 (21,43%) OSAS moderata e 36 (7,56%) OSAS grave.

Nel nostro database il valore medio di AHI index è stato di 3.47, nel sesso femminile di 3,57 e nei maschi 3,42.



I bambini del nostro studio appartenevano a 112 comuni della Provincia di Varese:

Albizzate, Angera, Arcisate, Arsago Seprio, Azzate, Azzio, Bardello, Bedero Valcuvia, Besano, Besnate, Besozzo, Biandronno, Bisuschio, Brebbia, Bregano, Brezzo di Bedero, Brinzio, Brissago Valtravaglia, Brunello, Brusimpiano, Buguggiate, Busto Arsizio, Cadegliano Viconago, Cadrezzate, Cairate, Cantello, Cardano al Campo, Carnago, Caronno Pertusella, Caronno Varesino, Casale Litta, Casorate Sempione, Cassano Magnago, Castelveccana, Castiglione Olona, Castronno, Cavaria con Premezzo, Cazzago Brabbia, Cislago, Cittiglio, Clivio, Cocquio Trevisago, Comabbio, Comerio, Cremenaga, Cuasso al Monte, Cunardo, Curiglia con Monteviasco, Cuveglio, Cuvio, Daverio, Dumenza, Fagnano Olona, Ferno, Ferrera di Varese, Gallarate, Galliate Lombardo, Gavirate, Gazzada Schianno, Gemonio, Gerenzano, Germignaga, Golasecca, Gornate Olona, Induno Olona, Intra, Jerago con Orago, Lavena Ponte Tresa, Laveno Mombello, Leggiuno, Lonate Ceppino, Lonate Pozzolo, Luino, Maccagno con Pino e Veddasca, Malgesso, Malnate, Marchirolo, Mercallo, Mesenzana, Montegrino Valtravaglia, Monvalle, Morazzone, Mornago, Oggiona con Santo Stefano, Olgiate Olona, Orino, Porto Ceresio, Porto Valtravaglia, Rancio Valcuvia, Saltrio, Samarate, Sangiano, Saronno, Sesto Calende, Solbiate Arno, Solbiate Olona, Somma Lombardo, Sumirago, Taino, Ternate, Tradate, Travedona Monate, Uboldo, Valganna, Varano Borghi, Varese, Veduggio, Venegono Inferiore, Venegono Superiore, Vergiate, Viggiù.

Nella tabella 22 possiamo vedere i dati delle località dove sono stati registrati il maggior numero di pazienti.

Tabella 22: Località e pazienti.

Località	Sesso		AHI Index, Media na (IQR)	Gravità				
	N° Totale	Femmine	Maschi		Russamento	OSAS Lieve	OSAS Moderat a	OSAS Severa
Arcisate	29	13	16	1 (1;2,8)	16 (55,17%)	8 (27,59%)	4 (13,79%)	1 (3,45%)
Besano	9	1	8	1,9 (1;4,6)	4 (44,44%)	1 (11,11%)	2 (22,22%)	2 (22,22%)
Besozzo	10	2	8	1 (0,3;1,6)	7 (70%)	2 (20%)		1 (10%)
Bisuschio	9	3	6	2 (1;2)	3 (33,33%)	5 (55,56%)	1 (11,11%)	
Busto Arsizio	11	5	6	1,2 (1;3)	5 (45,45%)	4 (36,36%)	1 (9,09%)	1 (9,09%)
Cairate	10	4	6	2,65 (2;6)	2 (20%)	4 (40%)	2 (20%)	2 (20%)
Caronno Varesino	9	2	7	1,1 (1;2)	4 (44,44%)	4 (44,44%)		1 (11,11%)
Cassano Magnago	17	7	10	2 (1,3;7)	4 (23,53%)	7 (41,18%)	4 (23,53%)	2 (11,76%)
Cuasso al Monte	11	4	7	1,2 (1;5)	5 (45,45%)	1 (9,09%)	4 (36,36%)	1 (9,09%)
Cuveglia	11	4	7	1,8 (1;3)	4 (36,36%)	6 (54,55%)	1 (9,09%)	

Gallarate	13	4	9	2,6 (2;3)	2 (15,38%)	9 (69,23%)	2 (15,38%)	
Gazzada Schianno	10	4	6	1,3 (0,5;2,8)	4 (40%)	4 (40%)	1 (10%)	1 (10%)
Germignag a	9	6	3	2,3 (1,8;4)	1 (11,11%)	5 (55,56%)	3 (33,33%)	
Induno Olona	27	8	19	2 (1;4)	8 (29,63%)	10 (37,04%)	5 (18,52%)	4 (14,81%)
Jerago con Orago	9	1	8	2,8 (1,5;6)	2 (22,22%)	3 (33,33%)	2 (22,22%)	2 (22,22%)
Lavena Ponte Tresa	13	6	7	1,7 (1;3,3)	5 (38,46%)	4 (30,77%)	4 (30,77%)	
Luino	34	15	19	1,95 (0,5;3,9)	15 (44,12%)	9 (26,47%)	7 (20,59%)	3 (8,82%)
Malnate	17	6	11	1 (1;4)	9 (52,94%)	2 (11,76%)	5 (29,41%)	1 (5,88%)
Marchirolo	11	2	9	2 (0,7;3)	3 (27,27%)	6 (54,55%)	1 (9,09%)	1 (9,09%)
Mornago	11	2	9	1,2 (1;3)	5 (45,45%)	4 (36,36%)	2 (18,18%)	
Somma Lombardo	17	7	10	2 (1;5)	5 (29,41%)	7 (41,18%)	3 (17,65%)	2 (11,76%)
Tradate	9	3	6	3 (1,1;5,3)	2 (22,22%)	4 (44,44%)	2 (22,22%)	1 (11,11%)
Varese	121	32	89	2 (1;4)	42 (34,71%)	47 (38,84%)	25 (20,66%)	7 (5,79%)
Viggiù	15	3	12	2 (1;7)	6 (40%)	2 (13,33%)	4 (26,67%)	3 (20%)

Nella tabella 23 possiamo vedere le località dove sono stati registrati i valori di AHI p50 più alti.

Tabella 23: Località con AHI p50 più alti

Località	AHI p50	AHI max
Arsago Seprio	6,5	10
Besnate	8	15
Cislago	8,75	12,5
Cittiglio	6	6,2
Comerio	5,5	11
Ferrera di Varese	6	24
Sumirago	30	30

Nella tabella 24 possiamo vedere le località dove sono state registrate il maggior numero di pazienti con disturbi respiratori più gravi.

Tabella 24: Località con maggior numero di pazienti.

Località	Gravità OSAS	Frequenza n°	Percentuale %
Albizzate	2	5	62,50
Arcisate	2	4	13,79
Casorate Sempione	2	3	37,50
Cassano Magnago	2	4	23,53
Cuasso al Monte	2	4	36,36
Germignaga	2	3	33,33
Induno Olona	2	5	18,52
	3	4	14,81
Lavena Ponte Tresa	2	4	30,77
Luino	2	7	20,59
	3	3	8,82
Malnate	2	5	29,41
Mesenzana	2	3	50
Samarate	2	3	42,86
Somma Lombardo	2	3	17,65
Varese	2	25	20,66
	3	7	5,79
Venegono Inferiore	2	3	37,50
Viggiù	2	4	25,67
	3	3	20

Come richiesto dal Decreto Legislativo n°155 del 13/08/2010 (recepimento della direttiva quadro sulla qualità dell'aria 2008/50/CE) è previsto che ogni Regione definisca la suddivisione del territorio in zone e agglomerati, nelle quali valutare il rispetto dei valori obiettivo e dei valori limite d'inquinamento e definire, nel caso, piani di risanamento e mantenimento della qualità dell'aria. Il più recente aggiornamento di tale suddivisione è stato attuato, tramite la D.G.R. n° 2605, nel 30 novembre 2011.

Anche la Provincia di Varese rispetta tale decreto, pertanto è stata suddivisa in 3 zone, come mostrato dalla figura 19:

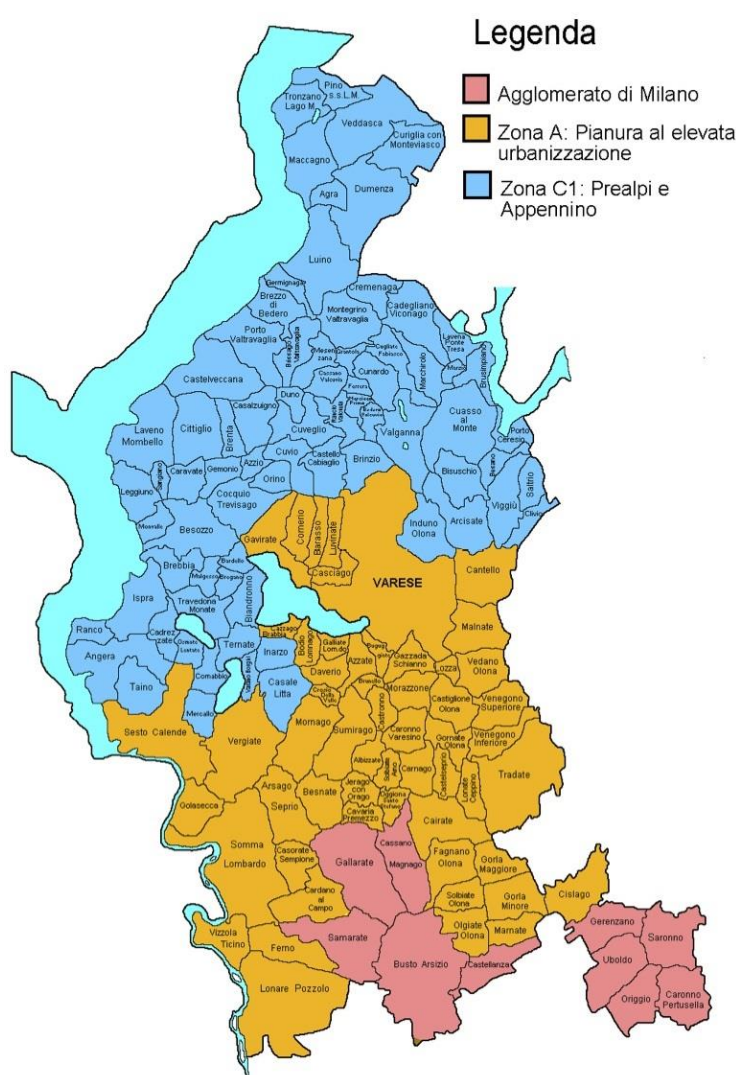


Figura 19: Zonizzazione della Provincia di Varese (ai sensi della D.G.R n° 2605/2011)

La prima zona posta a Sud della provincia corrisponde al così detto “Agglomerato di Milano” (rosso). Nello specifico essa comprende i comuni di Cassano Magnago, Gallarate, Samarate, Busto Arsizio, Castellanza, Gerenzano, Uboldo, Saronno, Caronno Pertusella, Origgio. Segue una vasta area centrale comprendente Varese città e molti altri comuni come Venegono Superiore e Inferiore,

Sesto Calende, Vergiate, Somma Lombardo, etc. definita “Pianura ad elevata urbanizzazione” (Zona A). La terza zona, infine, definita zona delle “Prealpi e Appennino” (Zona C1), rappresenta la parte più a Nord della provincia e la zona dei Laghi.

Dai dati rilevati dall'ARPA (Agenzia Regionale per la Protezione dell'Ambiente) riguardo alla distribuzione dei principali inquinanti primari atmosferici (NO₂, PM₁₀ e PM_{2,5}) nell'anno 2013, si può notare come essi si distribuiscano prevalentemente nelle prime due zone descritte (Figura 20, 21, 22).

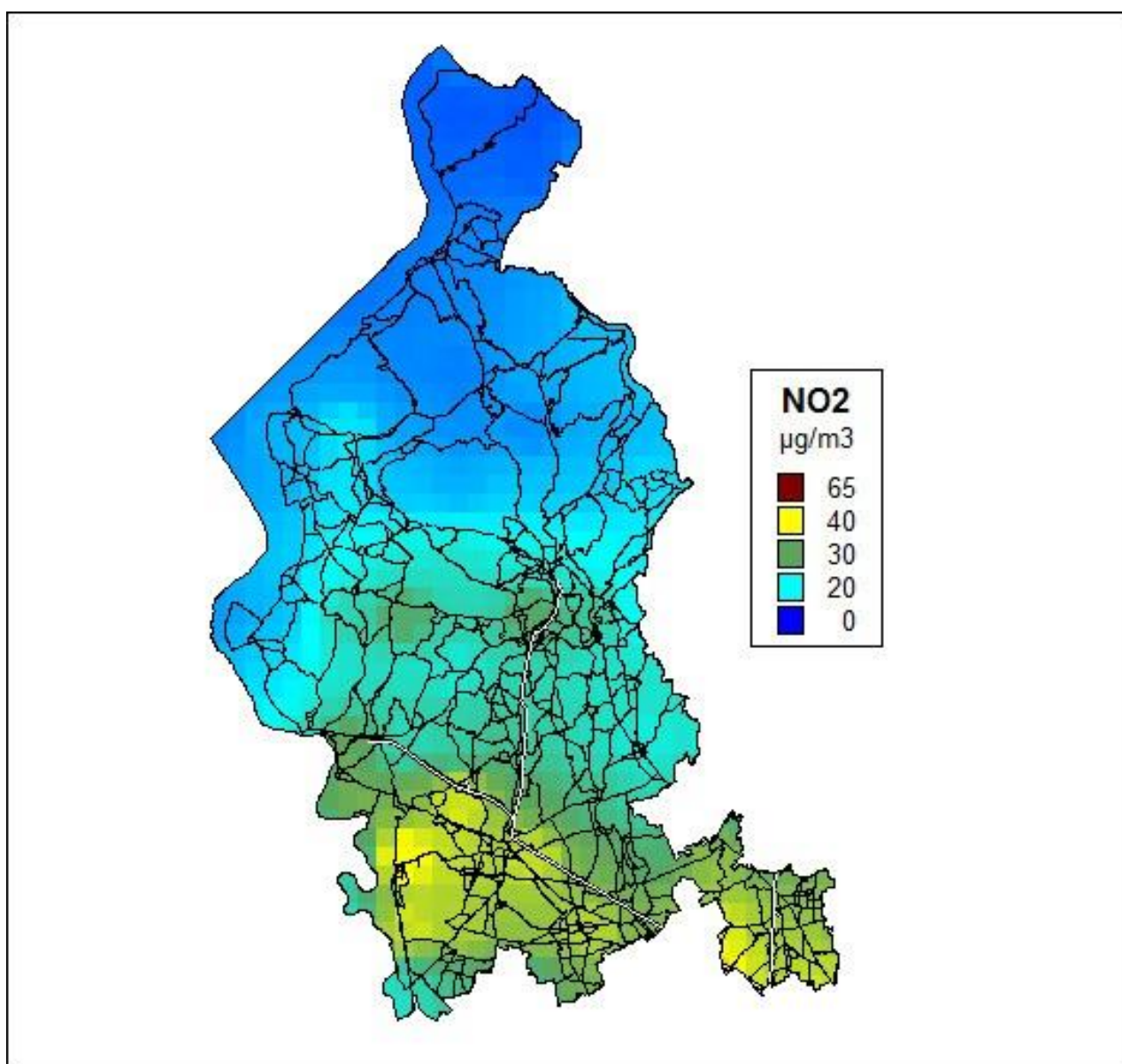


Figura 20: Dati ARPA NO₂

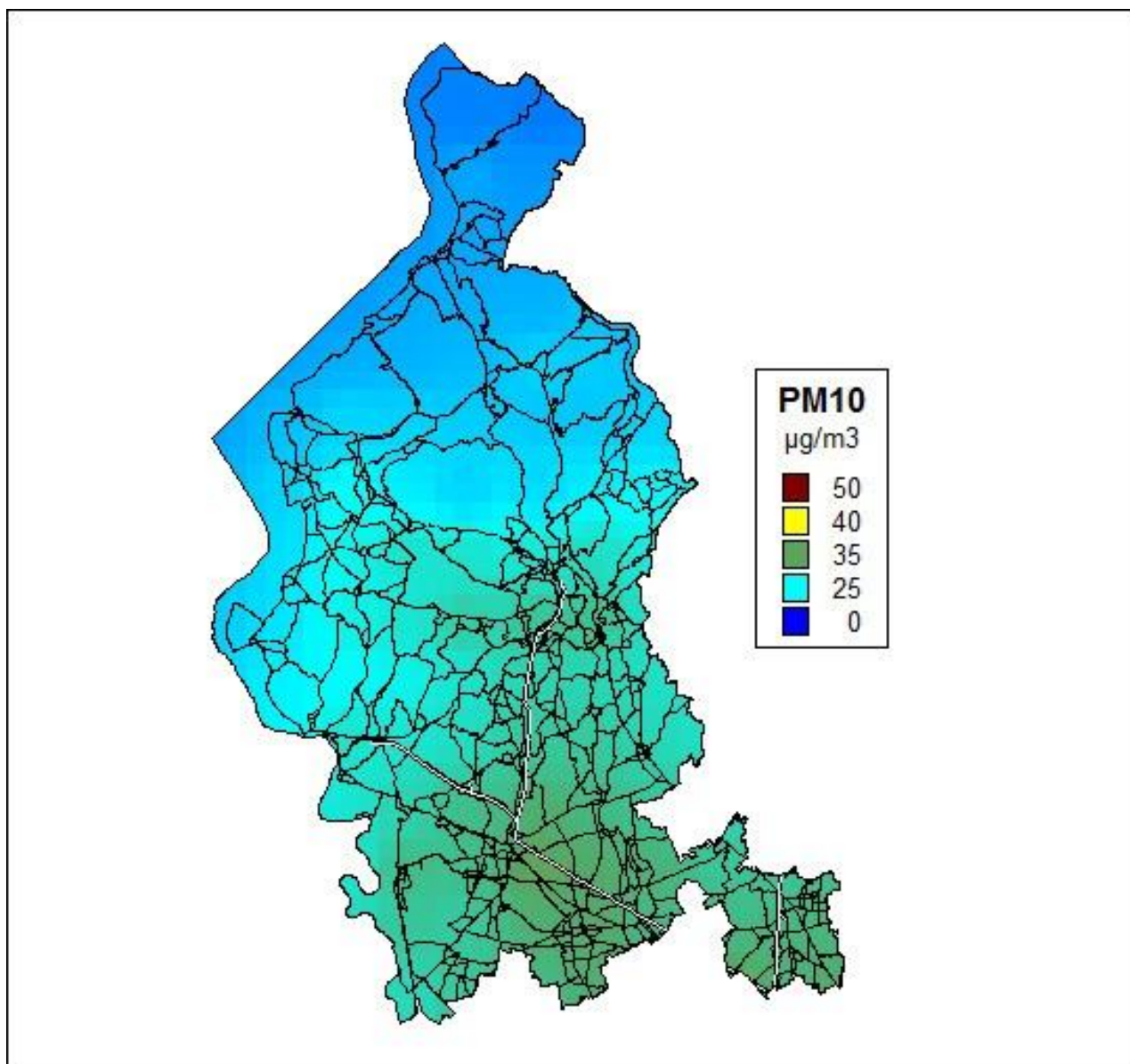


Figura 21: Dati ARPA PM₁₀

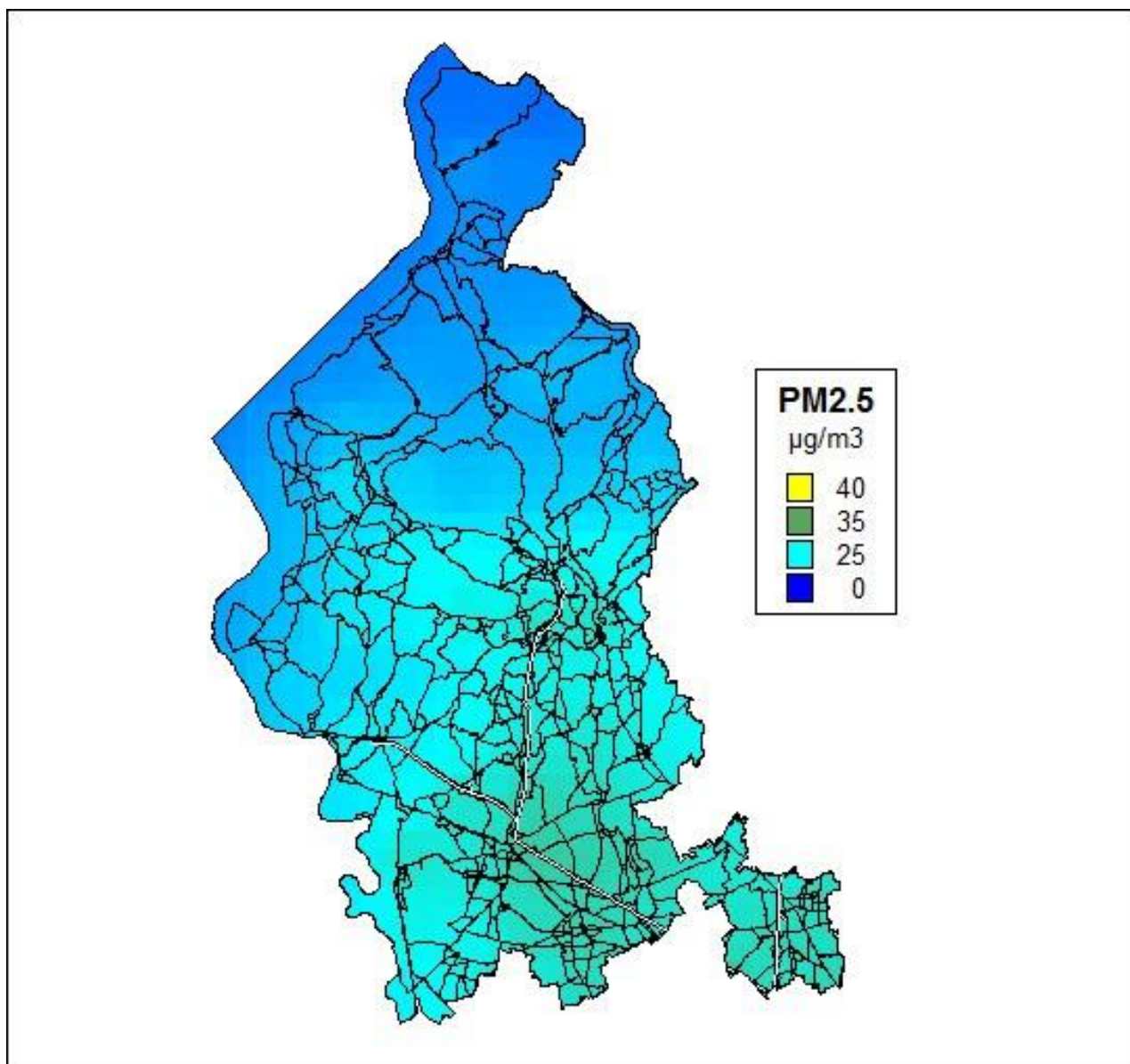


Figura 22: Dati ARPA PM_{2,5}

In queste zone, a causa della presenza di un numero maggiore di reti stradali e maggior densità di aree industriali, si localizzano stazioni di rilevamento fisse dell'ARPA (tabella 24), che hanno documentato la quantità di inquinanti rilevata sulla qualità dell'aria:

Tabella 24: Inquinanti rilevati dalle stazioni di monitoraggio fisse. ARPA Provincia di Varese 2014.

	PM10	PM2,5	NO2	SO2	CO	O3
Rilevamento	Media giornaliera	Media giornaliera	Media giornaliera	Media giornaliera	Media giornaliera	Media giornaliera
Soglie	Valore limite 50		Soglia limite 200	Valore limite 125	Valore limite 10	Soglia di informazione 180 Soglia di allarme 240
Unità di misura	Micron/m ³	Micron/m ³	Micron/m ³	Micron/m ³	Micron/m ³	Micron/m ³
Busto Arsizio Accam	21	--	44	7	< 0,5	38
Busto Arsizio Magenta	--	--	55	--	--	39
Ferno	n.d.	--	42	--	--	33
Gallarate San Lorenzo	16	--	66	--	--	33
Lonate Pozzolo	--	--	47	--	--	--
MXP Somma	--	--	40	--	--	29
Saronno Santuario	24	9	62	--	--	27
Varese Copelli	14	6	50	--	< 5	--
Varese Vidoletti	--	--	35	< 5	--	66

Tali aree presentano un tasso incrementato di inquinanti prodotti dalle fonti industriali e dal traffico autostradale, rispetto alla zona Prealpi ed Appennino; il resoconto ARPA (Algeri A., et al, 2013) ha registrato una maggior esposizione all'ozono (O₃) nelle zone meno urbanizzate.

L'ozono è un inquinante secondario, un gas dotato di un elevato potere ossidante, di colore azzurro e dall'odore pungente. Si forma in atmosfera per effetto di reazioni favorite dalla radiazione solare, in presenza dei cosiddetti inquinanti precursori, soprattutto ossidi di azoto (NO_x) e Sostanze Organiche Volatili (COV) che portano alla formazione di molecole costituite da tre atomi di ossigeno (O₃).

La sua presenza al livello del suolo dipende fortemente dalle condizioni meteorologiche e pertanto è variabile sia nel corso della giornata che delle stagioni.

Le concentrazioni di Ozono nei bassi strati dell'atmosfera sono di norma relativamente basse e tali da non creare problemi alla salute delle persone. In alcune occasioni si hanno invece dei fenomeni che portano alla formazione del cosiddetto smog fotochimico, costituito da una miscela di più sostanze in cui l'Ozono è una delle più importanti. Questi fenomeni si manifestano generalmente su aree geografiche ampie in periodi di forte irraggiamento solare e bassa umidità, prevalentemente in ore pomeridiane.

Le concentrazioni di Ozono più elevate si registrano normalmente nelle zone distanti dai centri abitati ove minore è la presenza di sostanze inquinanti con le quali, a causa del suo elevato potere ossidante, può reagire. In ambienti interni la concentrazione di ozono è notevolmente inferiore per questa sua elevata reattività che ne consente la rapida distruzione (arpa.umbria.it/monitoraggiaria).

Ricordiamo che l'ozono si forma durante il trasporto delle masse d'aria contenenti i suoi precursori, emessi in particolare nelle aree urbane, le concentrazioni più alte si osservano nelle zone extraurbane sottovento rispetto ai centri urbani principali. Nelle città, inoltre la presenza di NO tende a far calare le concentrazioni di O₃, in particolare vicino a strade altamente trafficate. Il resoconto ARPA Algeri A., 2013, riporta che i valori medi di tale inquinante hanno superato in questi anni il valore per la protezione della salute umana e vegetale.

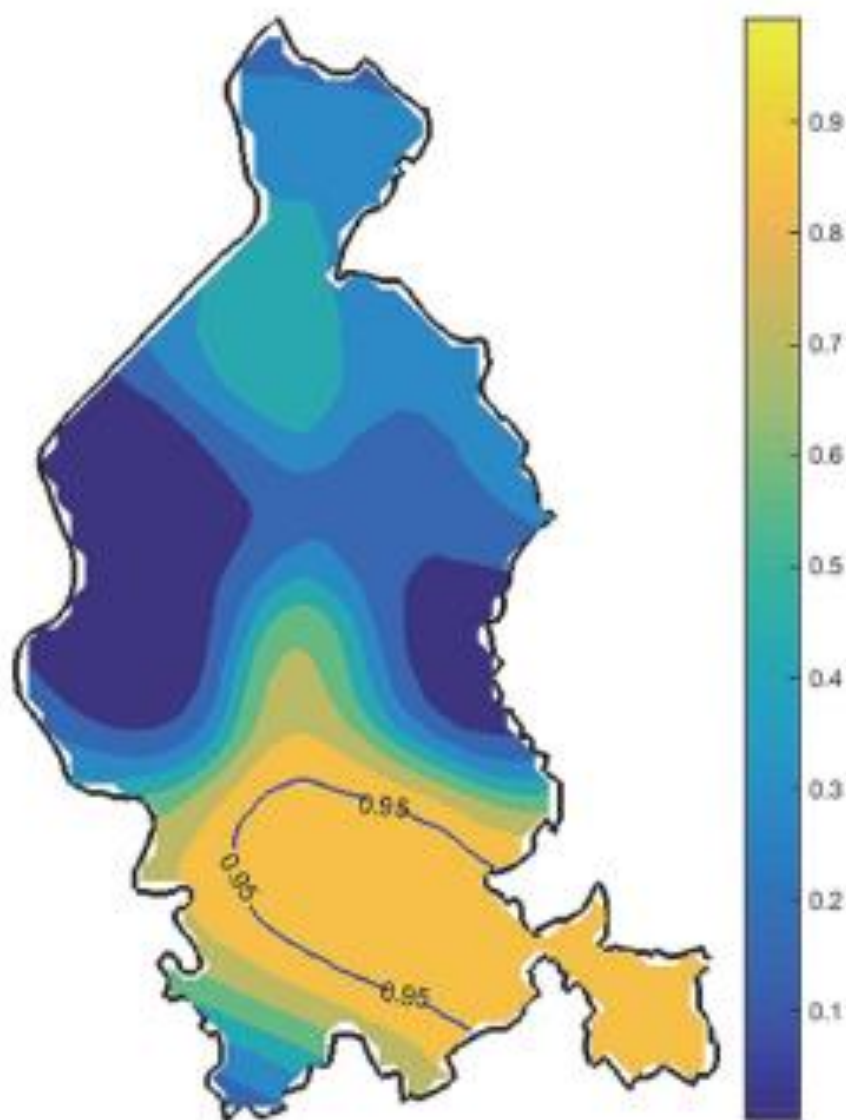
Confrontando le aree a maggior inquinamento con la distribuzione della prevalenza dei SDB si nota come i comuni con un maggior tasso di tali disturbi (>4%) si localizzino prevalentemente nella zona delle Prealpi ed Appennino (C1) e in parte nella zona di Pianura ad Elevata Urbanizzazione (A) mentre nell'Agglomerato di Milano vi siano solo comuni con un tasso intermedio basso.

Queste considerazioni in parte sono in contrasto con quanto affermato dallo studio di Kheirandish-Gozal L., et al, 2013, ma aprono a nuove prospettive di studio sul ruolo dell'ozono nella patogenesi e nel peggioramento dei SDB.

Per i dati che riguardano la vicinanza a corsi d'acqua (fiumi e laghi), il quadro appare dibattuto: è stata registrata maggior prevalenza in comuni lacustri (Ispra, Galliate Lombardo, Cazzago Brabbia), nonostante la prevalenza medio-bassa in molti altri comuni localizzati sulle rive del Lago Maggiore.

Come descritto nella parte dei Materiali e Metodi (Analisi Statistica Spaziale), è stata calcolata e analizzata la superficie di probabilità associata all'indicatore I_{SDB} sotto l'ipotesi nulla e ne è stata determinata la curva critica di livello 0,95 (figura 23) (Manzoni F., et al., 2018).

Probability Map of I_{SDB} Under the Null Hypothesis



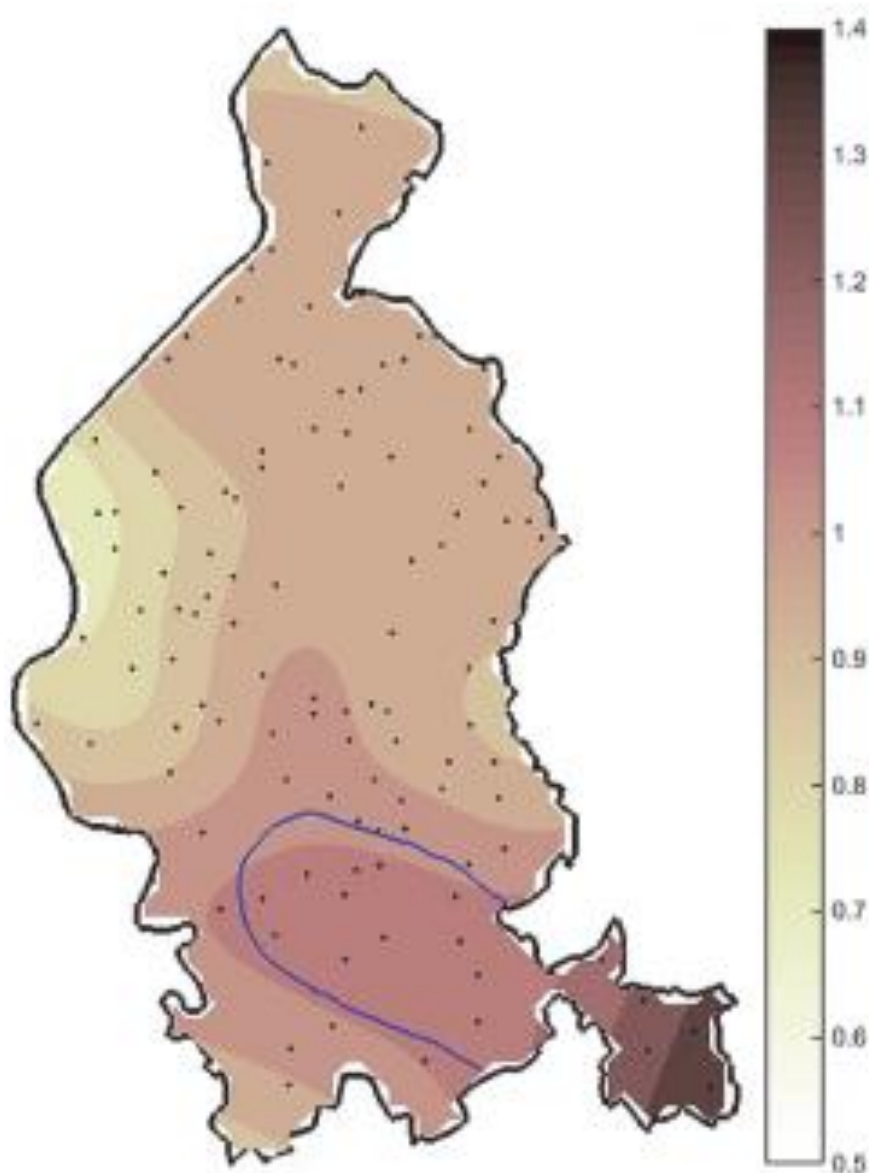
SDB = sleep-disordered breathing.

Note. Values >0.95 correspond to sites where the observed SDB prevalence is higher than expected.

Figura 23: Mappa di probabilità di I_{SDB} sotto l'ipotesi nulla (Immagine tratta da Manzoni F., et al., 2018).

La geografia saliente della prevalenza di SDB, è rappresentata dalla mappa isopleetica di I_{SDB} (figura 24). Su questa mappa è stata riportata la curva di livello di probabilità critica precedentemente determinata (Figura 25), che delimita la regione $S^+(I_{SDB})$ ad alta prevalenza di SDB.

Map of I_{SDB}



SDB = sleep-disordered breathing.

Note. The significant higher prevalence area $S^+(I_{SDB})$ is highlighted.

Figura 24: Mappa di I_{SDB} (Immagine tratta da Manzoni F., et al., 2018).

In quest'area del sud della provincia, la proporzione di disturbi respiratori nel sonno pediatrici è significativamente più alta rispetto a quella che ci si può aspettare nell'ipotesi di omogeneità spaziale dei casi di SDB rispetto alla popolazione di riferimento.

L'area critica S^+ (I_{SDB}) ha un'estensione approssimativamente di 200 km², che ammonta al 17% dell'intera provincia di Varese.

Nello studio abbiamo analizzato i bambini che vivono nei 17 Comuni che corrispondono all'area S^+ (I_{SDB}) e lo abbiamo chiamato Gruppo S^+ Interno (Inside S^+ Group), contro i bambini che sono residenti nella restante parte della provincia, chiamati Gruppo S^+ Esterno (Outside S^+ Group).

Nella tabella sottostante abbiamo riportato le caratteristiche della distribuzione dell'indice AHI, la frequenza dei casi di SDB (diagnosticati $AHI > 1$) in ciascun gruppo di bambini, S^+ Interno e S^+ Esterno, e dei bambini dell'intera provincia di Varese, e la concentrazione NO_2 media annuale nelle tre zone S^+ Inside, S^+ Outside e Provincia di Varese.

Tabella 25: Distribuzione dell'indice AHI e frequenza di SDB in ciascun gruppo di bambini e nei bambini dell'intera provincia di Varese, e concentrazione NO_2 media annuale nelle zone S^+ Inside, S^+ Outside e intera provincia di Varese (Tabella tratta da Manzoni F., et al., 2018).

Distribution of the Apnea-Hypopnea Index (AHI), Frequency of Sleep-Disordered Breathing (SDB)-Diagnosed Cases ($AHI > 1$), and Annual Mean Nitrogen Dioxide (NO_2) Concentration ($\mu g/m^3$) in the Province of Varese, Inside and Outside $S^+(I_{SDB})$

	Inside S^+	Outside S^+	Province of Varese
Municipalities (#)	17 ^a	95	112
Children (#)	93	661	754
AHI mean $\pm SD$	4.9 \pm 9.3	3.3 \pm 5.1	3.5 \pm 5.8
AHI 25th, 50th, and 75th percentile	1.5, 2.0, 6.0	1.0, 2.0, 4.0	1.0, 2.0, 4.0
AHI > 1 (# (%))	73 (78.5)	397 (60.1)	470 (62.3)
NO_2 annual mean ($\mu g/m^3$)	31.8	19.7	21.6

^aList of the 17 municipalities that correspond to S^+ : Arsago Seprio, Besnate, Cairate, Caronno Pertusella, Casorate Sempione, Cassano Magnago, Cavarina con Premezzo, Cislago, Fagnano Olona, Gallarate, Gerenzano, Jerago con Orago, Oggiona con Santo Stefano, Olgiate Olona, Saronno, Solbiate Olona, and Uboldo.

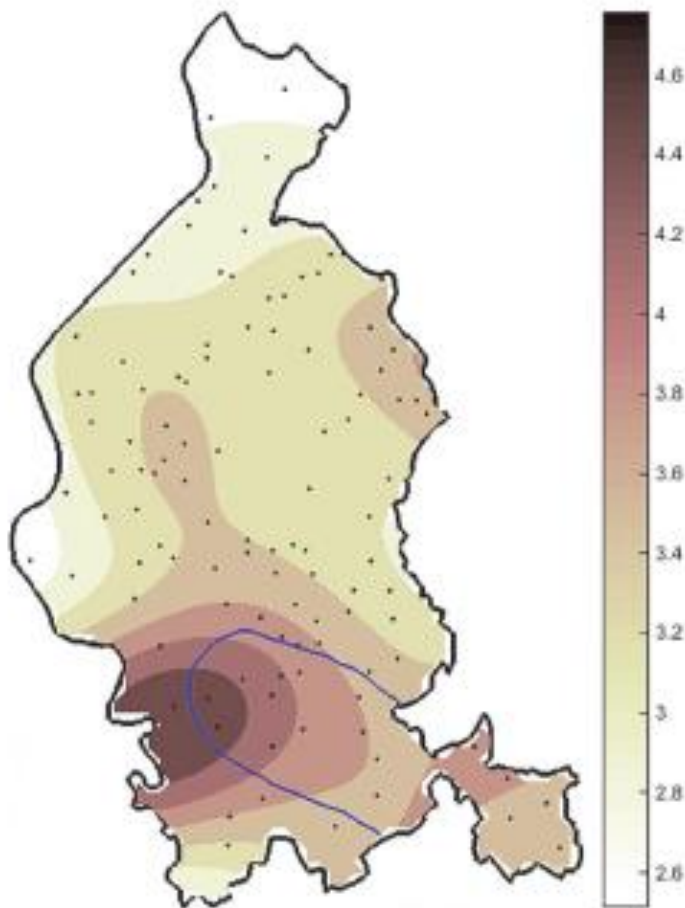
Come evidenziato dai quartili, per il Gruppo S^+ Interno la distribuzione del AHI è spostata verso valori notevolmente più alti. Infatti il 75° percentile della distribuzione risulta pari a 6 nel gruppo S^+ interno, e 4 nel gruppo S^+ esterno; il valore medio di AHI è 4.9 contro 3.3 rispettivamente nei due gruppi interno ed esterno. La percentuale di bambini con diagnosi di SDB ($AHI > 1$) è 1,3

volte più alta per Gruppo S⁺ Interno, rispetto a Gruppo S⁺ Esterno, cioè il 78,5% contro il 60,1%. Un'associazione molto significativa è stata trovata tra SDB e residenti nell'area critica S⁺ ($\chi^2 = 11,801$, $df = 1$, $p < .01$).

Il rischio relativo di SDB risulta incrementato in modo significativo per Inside S⁺ Group, contro Outside S⁺ Group, precisamente $RR = 1,307$ con un intervallo di confidenza al 95% CI [1,155, 1,477].

La figura 26 rappresenta la mappa isopleetica di I_{AHI}, che illustra la variazione spaziale della gravità di SDB.

Mean Level of Sleep-Disordered Breathing (SDB) Severity (I_{AHI})



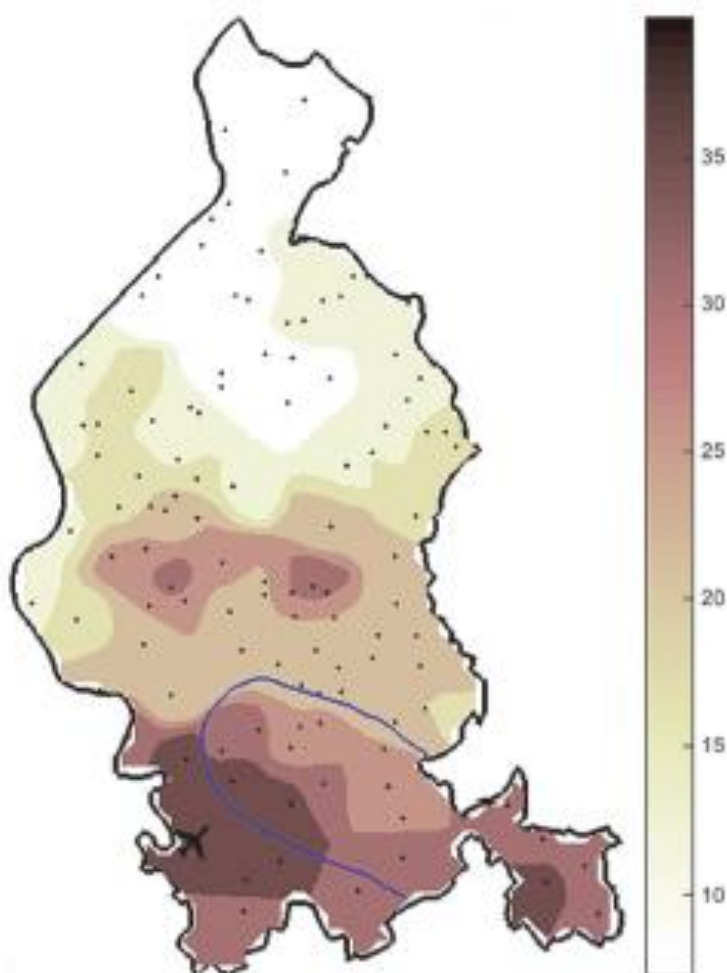
Note. Values >0.95 correspond to sites where the observed SDB prevalence is higher than expected.

Figura 25: Mappa di I_{AHI} che illustra la variazione spaziale della gravità di SDB (Immagine tratta da Manzoni F., et al., 2018). All'interno della regione delimitata dalla linea blu (probabilità > 0.95 , vedi Fig.24) la prevalenza di SDB risulta significativamente più alta delle attese.

Sono stati osservati livelli di gravità di patologia più elevati nella parte sud della provincia, con una grande sovrapposizione all'area critica S⁺. Questo è in accordo con i dati riportati in Tabella 25 e, fornendo informazioni “spaziali” su dove sono stati osservati i casi SDB con maggiore severità, focalizza l'attenzione sull'area sud-occidentale della provincia.

Calcolata sulla base dei dati di NO₂, la mappa I_{NO2} della figura 26 rappresenta l'andamento spaziale dell'inquinamento legato alla combustione.

2013 Annual Mean Concentration of Nitrogen Dioxide (µg/m³)



Note. The location of the Milan-Malpensa International Airport is indicated on the map.

Figura 26: Concentrazione di NO₂ media annuale (Immagine tratta da Manzoni F., et al., 2018), rappresentata dalla mappa isopleetica di I_{NO2}.

Tra i valori di AHI medio e della concentrazione di NO₂, rappresentati dai due indicatori analizzati I_{AHI} e I_{NO₂}, è stata trovata Una correlazione positiva e significativa: $R = 0,74$, con CI 95% [0,722, 0,763].

La mappa di I_{NO₂}, evidenzia che nella parte sud della provincia di Varese, vi è una maggiore emissione di NO₂. I valori medi di NO₂ all'interno e all'esterno dell'area critica S⁺ sono riportati nella tabella 25 insieme con la media provinciale: la concentrazione di NO₂ media annuale all'interno dell'area S⁺ (I_{SDB}) è 1,5 volte superiore rispetto alla media provinciale.

Notiamo infine che l'aeroporto Internazionale Milano-Malpensa, al secondo posto in Italia per il totale dei movimenti degli aeromobili, rappresenta un'importante fonte di inquinamento atmosferico e si trova notevolmente vicino alle aree di picco osservate per le emissioni di NO₂ e per la gravità della SDB.

DISCUSSIONE

Nel nostro studio sono stati analizzati 899 dei 943 bambini, con età superiore ad un anno, giunti all'attenzione dell'Ambulatorio dei Disturbi Respiratori nel Sonno dell'Unità Operativa Pediatrica dell'Ospedale Filippo Del Ponte, tra il 2010 ed il 2014.

Lo scopo del lavoro era quello di rappresentare un quadro generale sull'epidemiologia, i sintomi, la clinica e la diagnosi di queste patologie su un'ampia coorte di pazienti, verificare la possibile correlazione con fattori di rischio ambientali e costituzionali ed infine realizzare una mappa geografica dei Disturbi Respiratori nel Sonno della provincia di Varese per sottolineare la possibile correlazione con inquinanti correlati alla combustione.

Analizzando i dati riguardanti l'epidemiologia, la clinica, la diagnosi ed i potenziali fattori causali, per quanto riguarda le caratteristiche (*genere*) dei pazienti, si è osservata, in conformità alla letteratura, una prevalenza di bambini di sesso maschile, pari a 63,30% del campione, contro un 36,70% delle bambine, pur essendoci stati dati discordanti, come nello studio di Marcus C.L., et al., 2012. Secondo l'American Academy of Sleep Medicine vi sarebbe una differente distribuzione del sesso a seconda della fascia d'età: i maschi sarebbero prevalenti solo nell'adolescenza, mentre non si riscontrano differenze significative tra i due sessi in età inferiori. (American Academy of Sleep Medicine; 2005).

Dividendo in *fascie d'età* i nostri pazienti è emerso che la fascia più rappresentata è stata quella compresa tra i 5 e i 9 anni (47,94%). Verosimilmente tale risultato è da correlare alla spiccata crescita del tessuto linfatico, tipica di questa età, in rapporto alle dimensioni della struttura cranio-facciale del bambino.

La *fase strumentale* ha previsto la suddivisione del campione in livelli di gravità ottenuti tramite il calcolo dell'indice di Apnea-Ipopnea (AHI), secondo lo schema per cui $AHI < 5$: Russamento, AHI compreso tra 1 e 3: OSAS lieve, AHI compreso tra 4 e 9: OSAS Moderata e $AHI > o$ uguale a 10: OSAS Severa.

Grazie a questo schema è stato osservato che 334 bambini (37,15%) presentava una diagnosi di Russamento Primario, mentre la prevalenza di OSAS è risultata essere presente nei restanti 565 bambini (62,84%). L'OSAS lieve è stata diagnosticata in 308 bambini (34,26%), mentre l'OSAS moderata nel 20,69%, (186 bambini) e l'OSAS severa in 71 bambini (7,90%).

Analizzando i sintomi diurni quelli riscontrati maggiormente nel nostro campione sono stati la Respirazione Orale (78,86%), la Voce Nasale (59,84%) e l'Irritabilità (43,6%), mentre la Sonnolenza e la Cefalea sono i sintomi meno frequenti (rispettivamente 29,92% e 25,25%).

Crociando i dati sintomi e gravità è stato possibile correlare la presenza di tali sintomi con il livello di severità della patologia, evidenziando che Respiro Orale e Voce Nasale sono sintomi la cui incidenza aumenta significativamente con il crescere del livello di gravità della malattia, mentre questa affermazione non è valida per Sonnolenza Diurna, Irritabilità e Cefalea. Esse si distribuiscono nel campione in studio senza una precisa correlazione con l'entità della patologia. Anche nelle Linee Guida di Villa M.P., et al., 2004 e nello studio di Ersu R., et al., 2004 si è riscontrata una prevalenza di respiro orale marcatamente più evidente al crescere della gravità nei pazienti con patologia ostruttiva nel sonno.

Riguardo ai sintomi notturni è risultato prevalere il Russamento (90,99%), seguito da Apnee (68,30%), Tosse Notturna (43,27%), Paure Notturne (33,48%) ed Enuresi (31,92%). Wheezing (28,14%) e Insonnia (21,25%) appaiono con frequenza minore ma in ogni caso rilevante.

Si sono osservati meno frequentemente invece Sensazione di Soffocamento (19,02%) e Cianosi (3,89%). Anche questi dati sono coerenti con i dati di Villa M.P., et al., 2004, le quali affermano che tra i sintomi notturni prevalgono russamento ed apnee.

Apnee, Soffocamento ed Enuresi presentano, nel nostro studio, una correlazione statisticamente significativa con il livello di gravità della patologia, a differenza degli altri sintomi i quali si distribuiscono in egual misura nei bambini indipendentemente dal livello di gravità. La relazione tra enuresi e gravità della patologia è in linea con quanto riscontrato in uno studio di Brooks L.T., et al., 2003, dove si affermava che la presenza di enuresi è maggiore nei soggetti con russamento abituale e tende a aumentarne il rischio al crescere dell'indice di Apnea-Ipopnea.

In conformità alla letteratura, riguardo alla predisposizione alle Infezioni respiratorie, viene osservato come le infezioni prevalenti siano la Rinite (67,63%) e le Infezioni Delle Vie Aeree Superiori (58,06%), mentre Otiti (34,14%) e Broncopolmoniti (14,01%) sono meno frequenti: le infezioni e la presenza di ipertrofia adenotonsillare, sono correlate. Un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di rinite, soprattutto se associata ad asma e la gravità della patologia ostruttiva nel sonno si riscontra anche in uno studio effettuato sulla popolazione infantile di Istanbul da Ersu R., et al., 2004.

Analizzando il nostro database, riscontriamo difetti di crescita in 193 pazienti su 899, pari a 21,46%, contro 706 (78,54%) senza tale complicanza. Una serie di fattori quali diminuzione

dell'appetito, disfagia dovuta ad ipertrofia di adenoidi e tonsille, aumento del consumo metabolico notturno dovuto al sonno agitato ed alterazioni endocrine, possono fornire spiegazioni per la complicità.

Focalizzando l'attenzione sui problemi scolastici, il numero dei SI' generici (ossia senza specificazione del tipo di disturbo del bambino) è stato 54 (6%), contro i 819 NO generici (91,10%). Altri genitori hanno risposto specificando il tipo di disturbo: 7 bambini (0,77%) con dislessia, 6 bambini (0,67%) con deficit d'attenzione, 6 bambini con iperattività-nervosismo e 3 bambini con ritardo psico-motorio (0,34%). Ritardo di linguaggio e sordità sono presenti in 2 bambini (0,22%). In totale possiamo dire che la presenza di alterate performance scolastiche si riscontra in 78 pazienti (8,67%). Questi dati potrebbero evidenziare come SDB possano determinare alterazioni neurocomportamentali.

Dall'anamnesi accurata è emerso che 106 bambini (11,79%) sono stati sottoposti ad interventi alle vie aeree superiori, contro 793 (88,21%) non sottoposti a tali interventi chirurgici. In linea con la letteratura (Carroll J.L., 2003), che ritiene l'ipertrofia adenotonsillare uno dei fattori più importanti implicati nella genesi dei SDB, gli interventi più frequenti sono stati: adenoidectomia 72/106 (67,93%), adenotonsillectomia 28/106 (26,41%); gli interventi meno frequenti sono stati invece Impianto Cocleare nel 2,84% (3 bambini), Settoplastica nello 0,94% (1 bambino) e Frenulo Linguale nell'1,88% (2 bambini).

Analizzando la storia clinica dei nostri piccoli pazienti Reflusso Gastro-Esofageo si è riscontrato in 120 casi (13,35%) a fronte di 779 pazienti (86,65%) non affetti da tale patologia. In ogni caso, nel nostro campione non è apparsa una significatività statistica tra reflusso gastro-esofageo e grado di gravità.

Nel nostro studio sono stati analizzati i fattori di rischio ambientali: fumo, vicinanza ad industrie, zone trafficate, aeroporti e corsi d'acqua.

Numerosi studi hanno documentato come l'esposizione a fumo di sigaretta possa essere un fattore di rischio per SDB (Shengui L., et al., 2010; Kheirandish – Gozal L., et al., 2013; Ersu R., et al., 2004; Zhang G., et al., 2004).

Nel nostro lavoro, il numero di bambini con almeno un parente fumatore in famiglia tale per cui possano definirsi esposti è pari a 389 (43,27%) rispetto ai 510 bambini (56,73%) non aventi parenti fumatori. Da tale dato si evidenzia come la quota di bambini con SDB esposti a tale fonte di inquinamento sia risultata essere molto elevata, quasi il doppio del dato nazionale che riporta una percentuale del 25% dei bambini italiani.

Dall'analisi incrociata dei dati si è quindi riscontrata una significatività statistica tra l'esposizione a tale inquinante e la gravità della patologia ostruttiva. Anche il nostro studio quindi conferma i dati presenti in letteratura secondo cui il fumo sarebbe un fattore aggravante per questi disturbi.

Nel campione da noi analizzato, l'abitudine tabagica nella famiglia del bambino è prevalentemente determinata dai genitori (93,57%). Tra i genitori è il padre il maggior responsabile (45,76%) dell'esposizione, mentre la sola madre lo è nel 19,02% dei casi; la presenza di fumo in famiglia in entrambi i genitori è pari al 28,79%. Questi dati concordano con quanto rilevato da un ampio studio italiano pubblicato nel 2014 ed effettuato in Sardegna (Pirastu R., et al., 2014).

Dai nostri dati si rileva che la maggior fonte d'esposizione al fumo sia il padre e non la madre, in antitesi con lo studio di Ersu R., et al., effettuato sulla popolazione pediatrica di Istanbul, in cui prevale invece un'esposizione di origine materna. Gli studiosi hanno interpretato questi risultati ritenendo che sia un effetto delle differenti abitudini familiari del popolo turco, in cui il bambino tende a passare più tempo a contatto con la madre (Ersu R., et al., 2004).

Il 6,43 dei bambini non ha genitori fumatori ma altri parenti inclusi nonni, fratelli, zii.

Dall'analisi del nostro lavoro è emerso che nei bambini con Russamento ed in quelli con OSAS lieve, moderata e severa il maggior responsabile è sempre il padre singolarmente, seguito da entrambi i genitori, poi dalla sola madre e infine da altri componenti della famiglia esclusi i genitori. Si mantiene pertanto la stessa proporzione del campione totale.

Dallo studio si può osservare che la percentuale di bambini con entrambi i genitori esposti al fumo è maggiore nelle forme severe (42,30%) rispetto a quelle più lievi (22,83%) e al semplice russamento (26,54%). Avendo precedentemente constatato che i genitori sono la maggior fonte di esposizione al fumo per il bambino, questo dato potrebbe essere interpretato come frutto di un effetto sinergico dato dalla doppia esposizione del piccolo.

Il numero di sigarette fumate al giorno di media è stato circa 14,3 sigarette, con una mediana di 15. La maggior parte dei bambini ha genitori che fumano 20 sigarette al giorno, corrispondenti a un pacchetto, (33,93%), a seguire 10 sigarette (21,8%).

Incrociando il numero di sigarette fumate al giorno con i gradi di gravità non è emersa una relazione statisticamente significativa.

Questo dato indicherebbe che l'effetto dannoso esercitato dal fumo possa essere indipendente dal numero di sigarette fumate. Ciò contrasta con quanto affermato da Corbo et al., 1989 in uno storico studio, ma si allinea con studi più recenti in cui tale relazione non si è riscontrata.

Riguardo alla vicinanza dell'abitazione del bambino a Zone Industriali, nel nostro campione è emerso che la percentuale di bambini con possibile esposizione ad inquinanti industriali è stata 10% (98 bambini), a fronte di 89,10% (801 bambini) non esposti.

Tra i bambini con russamento, la percentuale degli esposti a tale fonte d'inquinamento è stata 10,18% (34 bambini). Tra i bambini con OSAS lieve gli esposti sono risultati 12,01% (37 bambini), mentre i bambini esposti con OSAS moderata e severa sono stati rispettivamente 10,12% (19 bambini) e 11,26% (8 bambini). Questo mostra come vi sia una distribuzione piuttosto omogenea del fattore nei livelli di gravità. Si è valutato quanto possa incidere tale esposizione sul livello di gravità dei disturbi respiratori nel sonno, effettuando una correlazione tra questi due dati, ma non sembra esserci una significatività statistica.

I bambini che abitano in Zone Trafficate, sono 187 (pari a 20,80%), mentre quelli che ne abitano lontano 712 (79,2%).

Sono 89 i bambini che abitano in prossimità dell'aeroporto (9,89%) contro gli 810 (90,11%), che non sono esposti a tale fattore di rischio.

Dall'analisi incrociata dei dati si nota tuttavia come in entrambi i casi non vi sia stata riscontrata significatività statistica tra i due fattori ed i gradi di severità della patologia presentata dai nostri piccoli pazienti.

L'abitare in prossimità di corsi d'acqua, fiumi o laghi è stato riscontrato solo nel 14,13% (127 bambini), contro l'85,87% (772 bambini), ma neppure la presenza di tale fattore influenza significativamente la gravità della sintomatologia, tuttavia è stata riscontrata una percentuale lievemente maggiore di bambini esposti nelle forme più gravi di OSAS.

Prendendo in considerazione le allergie, i bambini allergici sono il 24,69% del totale (222/899), contro il 75,31% di non allergici (677/899).

Dall'elaborazione statistica di tale dato in funzione dei livelli di gravità non è apparsa una distribuzione significativamente maggiore delle allergie nelle forme più severe della patologia. La maggior parte dei bambini con risposta positiva è allergica ad inalanti (77,92%), seguiti da alimenti + inalanti. Mentre per gli altri allergeni la frequenza è minore.

Confrontando i dati a disposizione, si è evidenziato che la predisposizione ad atopia è distribuita in modo omogeneo: tra i bambini con Russamento Primario la percentuale di allergici è stata 26,65%, in quelli con OSAS lieve 26,62%, mentre in quelli con OSAS moderata e grave la percentuale è stata rispettivamente del 18,81% e del 22,53%. Analizzando questi dati e correlandoli con la severità del disturbo sembra non esserci una significatività statistica tra questi due fattori. Questo dato concorda con quanto riscontrato da Zicari A.M. et al., 2012.

La familiarità per Russamento è molto frequente, si riscontra in 700/899 casi, cioè nel 77,86% dei casi.

Dall'incrocio dei dati si è valutato se il russamento si distribuisse in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli di gravità. I risultati affermano che non sembra esserci tale correlazione. Tuttavia, sembra che il russamento familiare sia percentualmente più frequente nei bambini con russamento primario (79,35%) e forme più lievi di OSAS (79,88%), mentre meno in quelle più gravi (69,02%). Questo potrebbe essere dovuto al fatto che il russamento familiare comporta una predisposizione maggiore per un russamento non patologico o solo lievemente patologico, mentre per la determinazione di forme di OSAS più severa debbano intervenire altri fattori molto più incisivi.

Generalmente sono i genitori dei piccoli pazienti, o singolarmente od insieme, a presentare questo disturbo (79,71%).

Nel dettaglio si è valutato quale fosse il componente o i componenti della famiglia del bambino ad essere affetti da russamento e si evince come la maggior parte dei pazienti (57,43%) ha come familiare russatore solo il padre, mentre il 20,29% di bambini che ha un parente o più parenti russatori (nonni, fratelli, zii) dei quali sono esclusi sia il padre che la madre. Segue poi il 13,57% di bambini in cui il russamento è presente in entrambi i genitori e solo nell'8,71% di bambini il russamento è presente solo nella madre.

Analizzando i dati con il grado di gravità si documenta che tra i bambini russatori primari la familiarità per russamento è paterna nel 49,40% mentre nei bambini con OSAS severa 43,18%. Le forme moderate e severe hanno riscontrato percentuali rispettivamente pari a 43,01% e 32,39%.

Riguardo alla familiarità per russamento materna, il numero di bambini russatori primari con tale familiarità è il 7,18%, mentre tra i bambini con OSAS lieve il 5,51%. Nei bambini con forme moderate e severe la percentuale è rispettivamente pari a l'8,06% e il 7,04%.

Nei bambini con russamento primario, la familiarità per russamento da parte di entrambi i genitori si è riscontrata nell'8,38% dei casi, mentre nei bambini con OSAS lieve nel 11,68%. Nelle forme moderate e severe essa è pari a 11,82% e 12,67%.

I bambini russatori primari inoltre hanno riscontrato familiarità per russamento da parte di altri parenti esclusi i genitori nel 14,07%, mentre tra i bambini con OSAS lieve essa era presente nel

19,15%. Nei bambini con forme moderate la percentuale di familiarità è stata del 12,90% mentre in quelli con forme gravi del 16,90%.

I dati dimostrano come la familiarità per Russamento sia di origine prevalentemente paterna e meno materna, inoltre la presenza di russamento si riscontra meno frequentemente in entrambi i genitori contemporaneamente piuttosto che in altri componenti della famiglia. Osservando poi il livello di gravità possiamo notare che tale proporzione si mantiene invariata. Dall'analisi incrociata dei dati non è emersa una correlazione statisticamente significativa tra grado di gravità e distribuzione familiare.

L'OSAS familiare è stata riscontrata in 315 bambini (35,03%), contro i 584 (64,97%) senza OSAS familiare; per tale motivo possiamo affermare che essa sia meno frequente del Russamento. Sono i genitori nel complesso come per il Russamento i componenti della famiglia a presentare più frequentemente questo disturbo. Osservando la distribuzione per grado di gravità e parenti affetti, possiamo notare che non vi è associazione significativa dal punto di vista statistico.

Per tutti i nostri pazienti è stato calcolato il BMI con una distribuzione media che oscilla tra il 10 ed il 20, con ampia prevalenza dei valori tra 15 e 17, perciò la maggior parte del nostro campione non presenta problemi di sovrappeso o di obesità.

Il fenotipo adulto nel nostro campione è solo scarsamente rappresentato, mentre il fenotipo adenoideo è più frequente, in accordo con la letteratura (Kuehni C.E., et al., 2008), dove il BMI non sembra influenzare il quadro clinico.

Tra i pazienti analizzati, vi sono 190 casi di malocclusione (21,14%), rispetto ai 709 che invece non la presentano e 378 bambini con palato ogivale (42,05%), contro i 521 (57,95%), senza questa anomalia, ma non sembra esserci una correlazione statisticamente significativa con la gravità.

Analizzando il nostro database è stato possibile documentare come l'ipertrofia tonsillare sia correlata con l'indice di apnea ipopnea, con una correlazione statisticamente significativa ($p < 0,05$) come spiegato ampiamente nella letteratura (Carroll J.L., et al., 1992; Carroll J.L., 2003).

Sono stati inoltre valutati con il metodo di stima "regressione multipla" i tre fattori di rischio principali dell'OSAS, l'ipertrofia tonsillare, l'obesità (mediante il calcolo del BMI) e le anomalie cranio-facciali (nello specifico, il palato ogivale e la malocclusione dentale). Nel nostro studio è stato documentato come l'ipertrofia adenotonsillare sia indipendentemente correlata all'AHI, dal momento che delle quattro variabili prese in esame è l'unica con un $p < 0,05$.

Non è stata evidenziata invece relazione tra i disturbi respiratori nel sonno e l'obesità o le anomalie cranio-facciali.

Questo può essere spiegato dal fatto che il nostro campione è stato selezionato per “i disturbi respiratori nel sonno” e non per i suoi fattori di rischio. Infatti, se è accertato che i pazienti con obesità abbiano maggior rischio di avere OSAS, così come quelli che presentano alterazioni cranio-facciali, è anche vero che i pazienti con disturbi respiratori nel sonno non siano a maggior rischio di obesità ed alterazioni craniche. Inoltre, dobbiamo ricordare che dal nostro studio sono stati esclusi tutti i pazienti che presentavano anomalie genetiche.

Nel nostro studio abbiamo inoltre analizzato la distribuzione dei disturbi respiratori nel sonno nella provincia di Varese. Nel nostro database è stato possibile risalire alla residenza in 754 bambini, distribuiti in 112 comuni, di cui 278 femmine e 467 maschi (36,76% vs 63,13); anche in questo caso in linea con i dati precedentemente ottenuti vi è una prevalenza del sesso maschile (Manzoni F., et al., 2018).

Anche in questo campione la maggior parte dei bambini presentava russamento (284 casi; 37,6%), seguito da OSAS lieve (259 casi; 34,35%), OSAS moderata (150 casi; 19,89%) e OSAS severa (61 casi; 8,09%).

Il valore medio di AHI index è stato 3,47, con un lievissimo incremento nel sesso femminile (3,57), contro quello maschile lievemente diminuito (3,42).

I comuni dove sono stati riscontrati il maggior numero di pazienti con disturbi respiratori nel sonno sono stati nell'ordine: Varese, Luino, Arcisate, Induno Olona, Cassano Magnago, Malnate, Somma Lombardo, Viggiù, Gallarate, Lavena Ponte Tresa, Cuveglio, Cuasso al Monte, Busto Arsizio, Marchirolo, Mornago, Besozzo, Gazzada, Cairate, Besano, Bisuschio, Jerago con Orago, Germignaga, Tradate, Caronno Varesino.

Considerando il valore AHI p50 le località dove sono stati registrati valori più alti sono state: Sumirago, Cislago, Besnate, Arsago Seprio, Cittiglio, Ferrera di Varese e Comerio.

Le località dove si sono registrati il maggior numero di pazienti con disturbi respiratori più gravi, sono state: Varese, Viggiù, Albizzate, Arcisate, Casorate Sempione, Cassano Magnago, Cuasso al Monte, Germignaga, Induno Olona, Lavena Ponte Tresa, Luino, Malnate, Mesenzana, Samarate, Somma Lombardo, Venegono Inferiore.

I risultati del presente studio (Manzoni F., et al., 2018), per quanto riguarda la relazione tra malattie respiratorie e livelli di inquinamento atmosferico, sono coerenti con i dati riportati nella letteratura esistente (Bates, 1995; Bedeschi et al., 2007; Brauer et al., 2002; Dockery et al., 1996; Nicolai et al., 2003; Orazzo et al., 2009; Sestini et al., 2005; Thurston et al., 1997; Vigotti et al., 2007), mentre per le infezioni respiratorie con quelle di Prieto et al., 2007.

Analizzando il database relativo ai bambini del nostro studio, che presentano sintomi respiratori e che risiedono in un'area del Nord Italia altamente inquinata, è stata trovata una correlazione positiva tra la gravità media di SDB e la concentrazione di NO₂, che rappresenta un marker per gli inquinanti atmosferici da combustione.

Anche se l'associazione positiva non può dimostrare una relazione causale, i risultati del nostro studio sono altamente suggestivi per una correlazione tra gli effetti diretti dell'inquinamento legato al traffico (NO₂) e la salute e le patologie respiratorie dei bambini (Manzoni F., et al., 2018).

Fino ad ora pochi sono stati gli studiosi che si sono concentrati sulla distribuzione geografica dei SDB, in particolare per quanto riguarda la popolazione pediatrica. Sebbene tanti studi possano trovare un ruolo dell'inquinamento atmosferico nell'insorgenza ed esacerbazione dell'asma pediatrica (Brauer et al., 2002; Burte, Nadif & Jacquemin, 2016; Esposito et al., 2014; Favarato et al., 2014; Thurston et al., 1997; Velická et al., 2015), solo pochi autori hanno studiato il rapporto tra inquinamento ambientale e disturbi respiratori nel sonno dei bambini.

Zanobetti et al., 2010 ha realizzato uno studio longitudinale multicentrico nella popolazione adulta focalizzandosi su sette aree urbane negli Stati Uniti d'America durante il periodo estivo, quando concentrazione di inquinanti atmosferici è aumentata. Egli ha osservato un aumentato rischio di SDB e di indice di disturbo respiratorio.

Come già precedentemente affermato, nel 2014 Kheirandish-Gozal et al., ha studiato la distribuzione geografica di SDB in correlazione con l'inquinamento atmosferico ed ha riscontrato una prevalenza maggiore di russamento abituale tra i bambini in età scolare nei distretti meridionali di Teheran, in Iran, dove la qualità dell'aria è scarsa e le concentrazioni di inquinanti sono più elevate in conseguenza della vicinanza delle pianure del deserto centrale. La diagnosi di SDB in questi studi si basava sostanzialmente sulla percezione soggettiva del caregiver che il loro bambino ~~soffriva~~ soffrisse di un disturbo del sonno, ma era stato utilizzato anche un questionario validato che si focalizzava sui sintomi associati con i disturbi respiratori nel sonno. È stato definito russamento abituale un russamento alto per ≥ 3 notti / settimana (Accinelli et al., 2015; Kheirandish-Gozal, Ghalebani, Salehi, Salarifar e Gozal, 2014).

Nel nostro studio, lo strumento utilizzato per la registrazione polisonnografica ci ha permesso di fare affidamento sull'indice AHI per fare una corretta diagnosi di disturbi respiratori nel sonno e differenziare il loro livello di gravità su base quantitativa. Abbiamo osservato una prevalenza significativamente maggiore di diagnosi di SDB nei bambini appartenenti all'area S^+ (I_{SDB}), nel sud della provincia di Varese. È risultato che i bambini che vivono nell'area critica S^+ (I_{SDB}) hanno un rischio relativo di SDB significativamente più alto rispetto a quelli che vivono nel resto della provincia.

L'analisi della struttura spaziale dell'indicatore I_{AHI} ha inoltre evidenziato una maggiore severità di tali disturbi nella regione sud-ovest della Provincia (Manzoni F., et al., 2018).

Un rapporto annuale di ARPA (Algieri et al., 2013) indica che in una vasta area del sud della provincia di Varese, la concentrazione media di PM_{10} osservata quotidianamente, nel 2013, ha superato ripetutamente la soglia ammessa di $50 \mu g / m^3$ e che le emissioni di NO_2 erano superiori al resto della provincia. I risultati del nostro studio sono coerenti con questo rapporto: infatti, da un lato essi indicano S^+ (I_{SDB}) come un'area in cui i bambini hanno un rischio relativo più alto di disturbi respiratori nel sonno, probabilmente dovuto a fonti ambientali; dall'altra parte la correlazione positiva che abbiamo trovato tra la concentrazione media annuale di NO_2 e la gravità dei disturbi respiratori nel sonno suggerisce un effetto avverso dell'inquinamento legato al traffico. La parte sud della provincia di Varese è infatti caratterizzata da una maggiore densità di popolazione, un gran numero di impianti industriali e un livello significativo di traffico veicolare e aereo (Manzoni F., et al., 2018).

La peculiare geografia della Pianura Padana, che si estende dalle Alpi occidentali al Mare Adriatico e comprende la parte sud della provincia di Varese, la rende propensa ad avere alti livelli di inquinamento atmosferico. La conformazione quasi chiusa del bacino del Po, circondata dalle Alpi e dagli Appennini, insieme all'influenza del Mare Adriatico, causa alti livelli di umidità relativa durante tutto l'anno ed insieme all'aria stagnante, questi sono tutti fattori che rendono difficile la dispersione di inquinanti atmosferici (Manzoni F., et al., 2018).

Questi fattori spiegano la maggiore concentrazione di inquinanti atmosferici nel sud della provincia segnalata dall'ARPA.

L'inquinamento outdoor contribuisce alle patologie respiratorie pediatriche nelle aree urbane.

I bambini trascorrono molto tempo all'aperto e hanno una maggiore esposizione agli inquinanti ambientali. I bambini come popolazione, sono per tale motivo maggiormente suscettibili a tali

effetti perché il loro sistema immunitario nelle prime fasi della vita non è ancora propriamente ben sviluppato.

I bambini, sebbene più piccoli degli adulti, hanno una frequenza respiratoria più alta, quindi possono inalare e assorbire più inquinanti in relazione al loro peso rispetto agli adulti.

Gli effetti dannosi sulla funzionalità polmonare e sullo sviluppo costituiscono un altro importante effetto cronico dell'inquinamento atmosferico.

Le particelle scarsamente solubili depositate durante la respirazione orale di una persona possono essere eliminate tossendo, con l'espettorato o essere ingerite nel tratto gastrointestinale. Le particelle solubili sono probabilmente assorbite più rapidamente dopo la deposizione, ma la deposizione dipende dal tasso di dissoluzione della particella e dal peso molecolare del soluto (Orazio et al., 2009). Nello specifico del nostro campione di bambini analizzati, il traffico veicolare intenso e quello aereo probabilmente hanno avuto un ruolo nell'aumentare la gravità dei disturbi respiratori nel sonno.

Tuttavia nel nostro studio ci sono alcune limitazioni che devono essere considerate. Non abbiamo a disposizione nessuna informazione riguardo al livello di esposizione dei bambini all'inquinamento outdoor (ad es. prevalenza di motori a combustione diesel e benzina), inoltre, non conosciamo né la durata del tempo trascorso all'aperto dai bambini in esame né la durata della loro residenza nel comune corrispondente. Non è stato possibile studiare correzioni per l'esposizione all'inquinamento indoor (come il riscaldamento, le abitudini di cucina in casa, il tipo di casa e la ventilazione) e la durata dell'esposizione al fumo passivo in famiglia per la mancanza delle informazioni necessarie (Manzoni F., et al., 2018).

La letteratura sottolinea la relazione tra fumo passivo e SDB (Jara S.M., et al., 2015), cambiamenti del modello di sonno (Yolton et al., 2010), e russamento (Zhu et al., 2013) nei bambini.

Dobbiamo inoltre considerare che nel presente studio, sono stati analizzati i pazienti residenti nella provincia di Varese, visitati presso l'ospedale Filippo Del Ponte di Varese, un Centro specializzato in questo tipo di patologia e per tale motivo non possiamo escludere che ci possa essere qualche distorsione nei dati ottenuti. Nonostante questo è possibile che alcuni pazienti pediatrici possano essere stati valutati fuori dalla provincia per vari motivi, come ad esempio per la comodità di andare in un ospedale più vicino, anche se meno specializzato (Manzoni F., et al., 2018).

Ricordiamo, che questo studio è uno studio ecologico, dove l'unità di analisi è rappresentata dalla popolazione di bambini ammessi in ospedale a causa dei sintomi respiratori durante il sonno e

quindi indagati per SDB. È quindi possibile che si sia verificata una bias (errore ecologico), come associazione osservata tra le variabili analizzate nella popolazione che potrebbe non corrispondere con l'associazione effettiva trovata negli individui (Manzoni F., et al., 2018).

CONCLUSIONE

I Disturbi Respiratori nel Sonno in età pediatrica sono un problema sempre maggiormente rilevante e per tale motivo la conoscenza delle cause, dei fattori predisponenti ed aggravanti e dei sintomi tipici della patologia è fondamentale per la diagnosi corretta e la prevenzione delle eventuali complicanze a cui possono portare.

Il nostro studio concorda con i dati presenti in letteratura riguardo alla scarsa correlazione tra la gravità e la presenza di sintomi, confermando quanto sia importante l'esecuzione della polisonnografia che rimane il gold standard per una corretta diagnosi. Tra le infezioni delle vie aeree superiori nei bambini con SDB, anche nel nostro lavoro, la più frequente è la rinite.

Deficit della crescita e problemi scolastici sono stati riscontrati nel nostro campione e alcuni sono verosimilmente attribuibili alla patologia.

La presenza di RGE non sembra correlare con il grado della severità del disturbo respiratorio.

Come riscontrato da numerosi studi presenti in letteratura sono stati presi in considerazione anche fattori ambientali come possibile associazione con la patologia respiratoria in età pediatrica, in particolare l'esposizione che si verifica nell'ambiente di vita (indoor): Il fumo passivo, si è confermato fattore di rischio importante nella genesi degli SDB.

L'elevata prevalenza di esposizione al fumo di tabacco del nostro campione in studio, superiore alla media nazionale, associata al riscontro di una correlazione statisticamente significativa tra esposizione e gravità della patologia ostruttiva è rilevante sul possibile ruolo esercitato dal fumo nell'esacerbazione dei disturbi respiratori nel sonno. Inoltre l'assenza di correlazione tra quantità di sigarette fumate al giorno ed entità dei disturbi porta a ritenere che l'abitudine tabagica nell'ambiente familiare possa esplicare un effetto deleterio sulla salute e la funzionalità respiratoria del bambino indipendentemente dalla sua entità. Tutto ciò suggerisce che vi sia la necessità di una maggior sensibilizzazione da parte dei genitori e dell'ambiente familiare nel suo insieme.

Purtroppo non è stato possibile sostenere questa teoria anche nei riguardi di altre fonti d'inquinamento outdoor, come l'esposizione ad industrie, traffico, aeroporti e fiumi. L'analisi dei nostri dati, infatti, ha messo in luce una distribuzione pressoché omogenea di tali fattori nei diversi gradi di gravità della patologia ostruttiva.

I risultati ottenuti mediante l'analisi del nostro database hanno permesso la rappresentazione geografica dell'andamento di prevalenza e gravità della SDB in provincia di Varese, evidenziandone l'eterogeneità spaziale e consentendo l'identificazione di aree critiche

maggiormente colpite dai disturbi respiratori nel sonno. Notiamo come tali aree si localizzino nella parte meridionale della provincia sud in prossimità dei grandi agglomerati urbani ed industriali.

Prendendo in considerazione la variazione spaziale della gravità del SDB, espressa dall'AHI medio, e quella della concentrazione annuale media di NO₂ è stata trovata una correlazione positiva significativa tra le due.

La mappa di I_{NO2} evidenzia che la parte sud-occidentale della provincia ha le emissioni di NO₂ più elevate e proprio qui sono stati riscontrati anche i livelli di gravità più elevati della patologia.

In questa zona, situata nel sud della provincia, la proporzione di bambini con diagnosi SDB era significativamente più alta di quanto ci si aspetterebbe nell'ipotesi di omogeneità spaziale dei casi di SDB rispetto alla popolazione.

È da notare come in questa specifica area geografica, che si trova notevolmente vicino alle aree di picco osservate sia per le emissioni di NO₂ che per la gravità del SDB, sia localizzato l'aeroporto internazionale di Milano-Malpensa, che è al secondo posto in Italia per i movimenti complessivi degli aeromobili e rappresenta un'importante fonte di inquinamento atmosferico, a conferma di quanto suggerisce la letteratura sugli effetti dannosi dell'inquinamento atmosferico sulla salute degli individui.

I risultati riportati nel presente studio devono però essere considerati preliminari ed esplorativi a causa delle limitazioni già elencate precedentemente; tuttavia, l'associazione positiva che abbiamo osservato tra disturbi respiratori nel sonno pediatrici e la residenza dei bambini in esame in zone caratterizzate da un'alta densità di inquinanti legati al traffico, dovrebbe essere esaminato più attentamente, così come si dovrebbe maggiormente focalizzare l'attenzione sull'infiammazione delle vie aeree come un potenziale meccanismo collegato con l'effetto dell'inquinamento atmosferico e delle esacerbazioni degli SDB - tale effetto potrebbe essere dovuto allo stress ossidativo correlato all'incompleta combustione di combustibili fossili che produce alti livelli di idrocarburi poliaromatici.

Pertanto, sono auspicabili ulteriori studi e ricerche per poter chiarire meglio il ruolo degli inquinanti atmosferici nella genesi dei disturbi respiratori nel sonno e sulle malattie respiratorie pediatriche.

I risultati ottenuti con il nostro studio, dovrebbero essere ulteriormente analizzati per consentire una più ampia acquisizione di conoscenze riguardo ai fattori di rischio che potrebbe contribuire

alla genesi ed allo sviluppo di SDB pediatrici e potrebbe quindi essere la base per migliorare la salute respiratoria dei nostri bambini (Manzoni F., et al., 2018).

I dati raccolti mediante il nostro lavoro, sono per noi comunque il punto di partenza per un percorso di formazione rivolto a tutti i pediatri, per migliorare e/o aumentare il livello di conoscenza delle problematiche connesse ai disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica e a collaborare nell'identificazione e riduzione dei fattori di rischio ambientali indoor e outdoor.

La corretta formazione permetterà di identificare gli esami utili da effettuare, evitando sprechi o ritardi, favorendo la multidisciplinarietà nella gestione dei casi.

ABBREVIAZIONI PRESENTI NEL TESTO

AHI: Apnoea–Hypopnoea Index – Indice di apnea ipopnea

CO: Monossido di Carbonio

CO₂: Anidride Carbonica

COV: Composti Organici Volatili

IE: Interferenti Endocrini

NO: Monossido di Azoto

NO₂: Diossido di Azoto

O₃: Ozono

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome – Sindrome delle Apnee Ostruttive

PM₁₀: Particolato fine composto da particelle con diametro inferiore a 10 micron

PM_{2,5}: Particolato fine composto da particelle con diametro inferiore a 2,5 micron

RGE: Reflusso gastro-esofageo

SDB: Sleep Disordered breathing

SO₂: Anidride Solforosa, Biossido di Zolfo

BIBLIOGRAFIA

- **Abou-Khadra M.K.**, *Association between PM₁₀ exposure and sleep of Egyptian school children*. Sleep Breath. 2013;17(2): 653-7.
- **Accardo J.A., Shults J., Leonard M.B., Traylor J., Marcus C.L.** *Differences in overnight polysomnography scores using the adult and pediatric criteria for respiratory events in adolescents*. Sleep. 2010; 33(10): 1333-9.
- **Accinelli R.A., Llanos O., López L.M., Matayoshi S., Oros Y.P., Kheirandish-Gozal L., Gozal D.** *Caregiver perception of sleep-disordered breathing-associated symptoms in children of rural Andean communities above 4000 masl with chronic exposure to biomass fuel*. Sleep Med. 2015; 16(6): 723 - 728.
- **Alessandrini E.R., Galassi C., Berti G., Faustini A., Bruni A., Canova C., Carreras G., Cernigliano A., Chiusolo M., Randi G., Stafoggia S., Stivanello E., Forastiere F., Cadum E.**, *Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri urgenti per cause respiratorie in età pediatrica: i risultati del progetto multicentrico EpiAir*. Pneumologia Pediatrica 2014; 54: 26 – 31.
- **Alexander N.S., Schroeder J.W. Jr.** *Pediatric obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatr Clin North Am. 2013; 60 (4): 827 - 840.
- **Alonso-Álvarez M.L., Terán-Santos J., Gonzalez Martinez M., Cordero-Guevara J.A., Jurado-Luque M.J., Corral-Peñafiel J., Duran-Cantolla J., Ordax Carbajo E., MasaJimenez F., Kheirandish-Gozal L., Gozal D.; Spanish Sleep Network.** *Metabolic biomarkers in community obese children: effect of obstructive sleep apnea and its treatment*. Sleep Med. 2017; 37: 1 - 9.
- **American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline:** Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pediatrics 2002; 109: 704 - 12.
- **American Academy of Sleep Medicine.** *The international classification of sleep disorders*, 2nd ed. *Diagnostic and coding manual*. Westchester, Illinois; Medicine AAoS, 2005.

- **Avol E.L., Gauderman W.J., Tan S.M., London S.J., Peters J.M.,** *Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2067 - 2072.
- **Bates, D.V.,** *The effects of air pollution on children.* Environ Health Perspect 1995: 103(Suppl. 6), 49 – 53.
- **Bedeschi E., Campari C., Candela S., Collini G., Caranci N., Frasca G., Galassi C., Francesca G., Vigotti M.A.,** *Urban air pollution and respiratory emergency visits at pediatric unit, Reggio Emilia, Italy.* J Toxicol Environ Health A. 2007; 70(3-4): 261 - 5.
- **Bhattacharjee R., Alotaibi W.H., Kheirandish-Goza L., Capdevila O.S., Gozal D.,** *Endothelial dysfunction in obese non-hypertensive children without evidence of sleep disordered breathing.* BMC Pediatr. 2010 Feb 15; 10: 8.
- **Bhattacharjee R., Kheirandish-Goza L., Pillar G., Gozal D.,** *Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children.* Prog Cardiovasc Dis. 2009; 51 (5): 416 - 433.
- **Bonuck K., Freeman K., Chervin R.D., Xu L.,** *Sleep-disordered breathing in a population-based cohort: behavioral outcomes at 4 and 7 years.* Pediatrics. 2012; 129 (4): 857 - 865.
- **Brauer M., Hoek G., Van Vliet P., Meliefste K., Fischer P.H, Wijga A., Koopman L.P., Neijens H.J., Gerritsen J., Kerkhof M., Heinrich J., Bellander T., Brunekreef B.,** *Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children.* Am J Respir Crit Care Med. 2002; 15; 166 (8): 1092 - 1098.
- **Brooks L.J., Topol H.I.,** *Enuresis in children with sleep apnea.* J Pediatr 2003; 142: 515 - 518.
- **Burri P.H.,** *Fetal and postnatal development of the lung.* Annu Rev Physiol. 1984; 46: 617 - 628.

- **Burte E., Nadif R., Jacquemin B.,** *Susceptibility factors relevant for the association between long-term air pollution exposure and incident asthma.* Curr Environ Health Rep. 2016; 3 (1): 23 – 39.
- **Carroll J.L.,** *Obstructive sleep-disordered breathing in children: new controversies, new directions.* Clin Chest Med. 2003; 24 (2): 261 - 282.
- **Castaneda J.L., Kheirandish-Gozal L., Gozal D., Accinelli R.A.; Pampa Cangallo Instituto del Investigaciones de la Altura Research Group.** *Effect of reductions in biomass fuel exposure on symptoms of sleep apnea in children living in the Peruvian Andes: a preliminary field study.* Pediatr Pulmonol 2013; 48: 996 – 999.
- **Castronovo V., Zucconi M., Nosetti L., Marazzini C., Hensley M., Veglia F., Nespoli L., Ferini-Strambi L.,** *Habitual snoring among children aged 3 to 6 years: an epidemiological study with objective measurement of snoring and oxygen saturation.* Sleep 1998; 21: Suppl., 51.
- **Corbo G.M., Fuciarelli F., Foresi A., De Benedetto F.,** *Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking.* BMJ. 1989; 16; 299 (6714): 1491 - 1494.
- **D'Amato G., Baena-Cagnani C.E., Cecchi L., Annesi-Maesano I., Nunes C., Ansotegui I., D'Amato M., Liccardi G., Sofia M., Canonica W.G.,** *Climate change, air pollution and extreme events leading to increasing prevalence of allergic respiratory diseases.* Multidiscip Respir Med. 2013; 8(1): 12.
- **D'Amato G., Holgate S.T., Pawankar R., Ledford D.K., Cecchi L., Al-Ahmad M., Al-Enezi F, Al-Muhsen S., Ansotegui I., Baena-Cagnani C.E., Baker D.J., Bayram H., Bergmann K.C., Boulet L.P., Buters J.T., D'Amato M., Dorsano S., Douwes J., Finlay S.E., Garrasi D., Gómez M., Haahtela T., Halwani R., Hassani Y., Mahboub B., Marks G., Michelozzi P., Montagni M., Nunes C., Oh J.J., Popov T.A., Portnoy J., Ridolo E., Rosário N., Rottem M., Sánchez-Borges M., Sibanda E., Sienra-Monge J.J., Vitale C., Annesi-Maesano I.** *Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization.* World Allergy Organ J. 2015;8(1):25.

- **DeMeo D.L., Zanutti A., Litonjua A.A., Coull B.A., Schwartz J., Gold D.R.** *Ambient air pollution and oxygen saturation.* Am J Respir Crit Care Med. 2004 Aug 15;170(4):383-7.
- **Elder A., Gelein R., Silva V, Feikert T., Opanashuk L., Carter J., Potter R., Maynard A., Ito Y., Finkelstein J., Oberdörster G.** *Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system.* Environ Health Perspect. 2006; 114 (8): 1172 - 8.
- **Ersu R., Arman A.R., Save D., Karadag B., Karakoc F., Berkem M., Dagli E.,** Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. Chest. 2004; 126 (1): 19 - 24.
- **Esposito S., Galeone C., Lelii M., Longhi B., Ascolese B., Senatore L., Prada E., Montinaro V., Malerba S., Patria M.F., Principi N.** *Impact of air pollution on respiratory diseases in children with recurrent wheezing or asthma.* BMC Pulm Med. 2014;14:130.
- **Filonzi L., Nosetti L., Magnani C., Vaghi M., Nganso Fenjiep A.F., Marzano F.N.,** *ALTE and smoking exposure: which role of detoxification genes polymorphisms?* Clin Genet. 2016 Oct; 90 (4): 383 – 384.
- **Flint J., Kothare S.V., Zihlif M., Suarez E., Adams R., Legido A., De Luca F.,** *Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children.* J Pediatr. 2007; 150 (4): 364 - 369.
- **Gauderman W.J., Avol E., Gilliland F., Vora H., Thomas D., Berhane K., McConnell R., Kuenzli N., Lurmann F., Rappaport E., Margolis H., Bates D., Peters J.,** *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age.* N Engl J Med. 2004 Sep 9; 351 (11): 1057 - 1067
- **Gauderman W.J., Vora H., McConnell R., Berhane K., Gilliland F., Thomas D., Lurmann F., Avol E., Kunzli N., Jerrett M., Peters J.,** *Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study.* Lancet 2007 Feb 17; 369 (9561): 571 - 577.

- **Gozal D.**, *Sleep-disordered breathing and school performance in children.* Pediatrics. 1998; 102(3 Pt 1): 616-20.
- **Gozal D., Capdevila O.S., Kehirandish-Gozal L.**, *Metabolic Alteration sistemi inflammation in obstructie sleep apnea among non – obese prepuberal children.* Am J Respir Crit Care Med 2008; 15; 177 (10): 1142 – 1149.
- **Gozal D., Daniel J.M., Dohanich G.P.**, *Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat.* J Neurosci. 2001; 1; 21 (7): 2442 - 2450.
- **Gozal D., Kheirandish-Gozal L.**, *Childhood obesity and sleep: relatives, partners, or both?--a critical perspective on the evidence.* Ann N Y Acad Sci. 2012; 1264: 135 - 141.
- **Gozal D., Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan HL, Bandla HP.**, *Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function.* J Pediatr. 2013; 163 (4): 1122 - 1126.
- **Hwang S.H., Hwang J.H., Moon J.S., Lee D.H.**, *Environmental tobacco smoke and children's health.* Korean J Pediatr. 2012; 55 (2): 35 - 41.
- **Hodges E.K., True Selt B., Giordani B.J., et al.**, *Behavioral morbidity in pediatric sleep-disordered breathing.* **Kheirandish-Gozal L., Gozal D.**, *Sleep disordered breathing in children.* Humana Press Springer science + Buisiness Media New York 2012: 434.
- **Hoffstein V.**, *Soring.* Cest 1996; 109 (1): 201 - 222.
- **Jara S.M., Benke J.R., Lin S.Y., Ishman S.L.**, *The association between secondhand smoke and sleep-disordered breathing in children: a systematic review.* Laryngoscope. 2015; 125 (1): 241 - 247.
- **Jasinski R., Pereira L.A., Braga A.L.**, *Air pollution and pediatric hospital admissions due to respiratory diseases in Cubatão, São Paulo State, Brazil, from 1997 to 2004.* Cad Saude Publica. 2011; 27(11): 2242-52.
- **Kaditis A.G., Alonso Alvarez M.L., Boudewyns A., Alexopoulos E.I., Ersu R., Joosten K., Larramona H., Miano S., Narang I., Trang H., Tsaoussoglou M., Vandenbussche**

N., Villa M.P., Van Waardenburg D., Weber S., Verhulst S., Obstructive sleep disordered breathing in 2 to 18-years-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47 (1): 69 – 94.

- **Kelsall J.E., Diggle P.J.**, *Non-parametric estimation of spatial variation in relative risk*. *Stat Med*. 1995; 15-30; 14 (21-22): 2335 - 2342.
- **Kelsall, J.E., & Diggle, P.J. (1995).** Kernel estimation of relative risk. *Bernoulli*, 1(1–2), 3–16.
- **Khalyfa A., Kheirandish-Gozal L., Khalyfa A.A., Philby M.F., Alonso-Álvarez M.L., Mohammadi M., Bhattacharjee R., Terán-Santos J., Huang L., Andrade J., Gozal D.**, *Circulating Plasma Extracellular Microvesicle MicroRNA Cargo and Endothelial Dysfunction in Children with Obstructive Sleep Apnea*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 1; 194 (9): 1116 - 1126.
- **Kheirandish-Gozal L., Ghalebani M., Salehi M., Salarifar M.H., Gozal D.**, *Neighbourhood air quality and snoring in school-aged children*. *Eur Respir J* 2014; 43 (3): 824 – 832.
- **Kioumourtzoglou MA, Schwartz J, James P, Dominici F, Zanobetti A.** *PM2.5 and Mortality in 207 US Cities: Modification by Temperature and City Characteristics*. *Epidemiology*. 2016; 27(2): 221-7.
- **Kleinman M.T., Araujo J.A., Nel A., Sioutas C., Campbell A., Cong P.Q., Li H., Bondy S.C.** *Inhaled ultrafine particulate matter affects CNS inflammatory processes and may act via MAP kinase signaling pathways*. *Toxicol Lett*. 2008; 178(2): 127-30.
- **Kuehni C.E., Strippoli M.P., Chauliac E.S., Silverman M.**, *Snoring in preschool children: prevalence, severity and risk factors*. *Eur Respir J*. 2008; 31 (2): 326 – 333.
- **Kukec A., Farkas J, Erzen I, Zaletel-Kragelj L.**, *A prevalence study on outdoor air pollution and respiratory diseases in children in Zasavje, Slovenia, as a lever to trigger evidence-based environmental health activities*. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2013; 64(1): 9-22.

- **Lavezzi A.M., Casale V., Oneda R., Gioventù S., Matturri L., Farronato G.,** *Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children with Class III malocclusion: involvement of the PHOX2B gene.* Sleep Breath. 2013;17(4):1275-1280.
- **Li A.M., Au C.T., Ho C., Fok T.F., Wing Y.K.,** *Blood pressure is elevated in children with primary snoring.* J Pediatr. 2009;155(3):362-368.
- **Lisa A., Astolfi P., Zei G., Tentoni S.,** *Consanguinity and late fertility: spatial analysis reveals positive association patterns.* Ann Hum Genet. 2015; 79(1): 37 – 45.
- **Loughlin G.M., Eigen H.,** *Respiratory disease in Children.* William & Wilkins, Baltimore, 1994.
- **Manzoni F., Tentoni S., Nosetti L., Niespolo A., Monestier A., Montomoli C.,** *Is air pollution a risk factor for sleep-disordered breathing in children? A study in the province of Varese.* Journal of Environmental Health, 2018 - 81 (5), E1 – E7.
- **Marcus C.L., Brooks L.J., Draper K.A., Gozal D., Halbower A.C., Jones J., Schechter M.S., Ward S.D., Sheldon S.H., Shiffman R.N., Lehmann C., Spruyt K.; American Academy of Pediatrics.** *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome.* Pediatrics. 2012; 130 (3): 714 - 755.
- **Mehra R., Redline S.,** *Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity.* J Allergy Clin Immunol. 2008; 121 (5): 1096-102.
- **Nespoli L.F., Nosetti L., Nespoli L.,** *Sistema cardiovascolare e disturbi respiratori nel sonno.* Pneumologia Pediatrica 2009; 34: 7-13.
- **Nespoli L., Nosetti L.,** **Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.** In: Colli A., Nespoli L. Malattie del cuore e del respiro. Pediatria Politematica Collana diretta da Burgio G.R., Ed UTET 1998; cap 9; 181 - 188.
- **Nieminen P., Löppönen T., Tolonen U., Lanning P., Knip M., Löppönen H.,** *Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea.* Pediatrics. 2002; 109 (4): 55.

- **Nicolai T., Carr D., Weiland S.K., Duhme H., von Ehrenstein O., Wagner C., von Mutius E.,** *Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children.* Eur Respir J. 2003; 21 (6): 956 - 963.
- **Niespolo A.C., Nosetti L., Semjonova A., Agosti M.,** *Update: Disturbi Respiratori nel Sonno in età infantile.* Rivista Italiana On-line AICP - La Care N°1 - 2 vol. 11 – 2018.
- **Nosetti L., Masini L., Zaffanello M., Broggi G., Bonaita V., Niespolo A.C,** *Sonno e patologie respiratorie nel bambino* Rivista di Pneumologia Pediatrica Vol. 17. N° 66 - Giugno 2017: 4 – 11.
- **O'Brien L.M., Holbrook C.R., Mervis C.B., Klaus C.J., Bruner J.L., Raffield T.J., Rutherford J., Mehl R.C., Wang M., Tuell A., Hume B.C., Gozal D.,** *Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder.* Pediatrics. 2003; 111 (3): 554 - 563.
- **Orazio F., Nespoli L., Ito K., Tassinari D., Giardina D., Funis M., Cecchi A., Trapani C., Forgeschi G., Vignini M., Nosetti L., Pigna S., Zanolotti A.,** *Air pollution, aeroallergens, and emergency room visits for acute respiratory diseases and gastroenteric disorders among young children in six Italian cities.* Environ Health Perspect. 2009; 117(11):1780-5.
- **Pagani J., Paolino M.C., Crescenzi A., Villa M.P.,** *Linee guida per la diagnosi delle apnee ostruttive nel sonno in età pediatrica.* Pneumologia Pediatrica 2009; 34: 38 - 49.
- **Pavone M., Verrillo E., Caggiano S., Soldini S., Piliero M.A., Cutrera R.,** *Diagnosi e terapia del bambino con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.* Area Pediatrica - 14 Aug 2019, 21: 28 - 24.
- **Peroni E., Fossati G., Abbattista M.R.,** *Valutazione modellistica della qualità dell'aria anno 2015.* ARPA: 1 - 19.
- **Pirastu R., Bellu C., Accetta G., Biggeri A., Gruppo DRIAS,** *Lo studio DRIAS: disturbi respiratori nell'infanzia e ambiente in Sardegna.* Pneumologia Pediatrica 2014; 54: 18 – 25.

- **Prieto C.M.J., Mancilla F.P., Astudillo O.P., Reyes P.A., Román A.O.,** *Excess respiratory diseases in children and elderly people in a community of Santiago with high particulate air pollution.* Rev Med Chil. 2007; 135(2): 221-8.
- **Rosen C.L., D'Andrea L., Haddad G.G.,** *Adult criteria for obstructive sleep apnea do not identify children with serious obstruction.* Am Rev Respir Dis. 1992;146 (5 Pt 1): 1231 - 1234.
- **Sans Capdevila O., Creabtree V.M., Kheirandish-Goza L., Goza D.,** *Increased morning brain natriuretic peptide levels in children with nocturnal enuresis and sleep-disordered breathing: a community-based study.* Pediatrics 2008; 102 (5): 616 – 620.
- **Sahin U., Ozturk O., Ozturk M., Songur N., Bircan A., Akkaya A.,** *Habitual snoring in primary school children: prevalence and association with sleep-related disorders and school performance.* Med Princ Pract. 2009; 18 (6): 458 - 465.
- **Schwengel D.A., Dalesio N.M., Stierer T.L.,** *Pediatric Obstructive Sleep Apnea.* Anesthesiology Clin 2014; 32: 237 - 261.
- **Shenghui L., Xinming J., Chonghuai Y., Shenghu W., Fan J., Xiaoming S.,** *Habitual snoring in school-aged children: environmental and biological predictors.* Respir Res 2010; 11:144.
- **Sestini P., De Sario M., Bugiani M., Bisanti L., Giannella G., Kaisermann D., Frasca G., Lombardi E., Petronio M.G., Dell'Orco V., Indinnimeo L., Brunetti L., La Grutta S.; Gruppo Collaborativo SIDRIA-2,** *Frequency of asthma and allergies in Italian children and adolescents: results from SIDRIA-2.* Epidemiol Prev. 2005 Mar-Apr; 29 (2 Suppl): 24 – 31.
- **Suh H.H., Zanoletti A.,** *Exposure error masks the relationship between traffic-related air pollution and heart rate variability.* J Occup Environ Med. 2010 Jul;52(7):685 - 92.
- **Šujanská A., Ďurdík P., Rabasco J., Vitelli O., Pietropaoli N, Villa M.P.,** *Surgical and non-surgical therapy of obstructive sleep apnea syndrome in children.* Acta Medica (Hradec Kralove). 2014;57(4):135-41.

- **Tan H.L., Gozal D., Kheirandish-Gozal L.,** *Obstructive sleep apnea in children: a critical update.* Nat Sci Sleep. 2013 (25); 5: 109 - 123.
- **Tauman R., Gozal D.,** *Obesity and obstructive sleep apnea in children.* Paediatr Respir Rev. 2006; 7 (4): 247 – 259.
- **Tenero L., Piacentini G., Nosetti L., Gasperi E., Piazza M., Zaffanello M.,** *Indoor/outdoor not-voluptuary-habit pollution and sleep-disordered breathing in children: a systematic review.* Transl Pediatr 2017; 6 (2): 104 - 110.
- **Tentoni S., Lisa A., Fiorani O., Lipsi R.M., Caselli G., Astolfi P.,** *Spatial analysis of the aptitude to late maternity on the island of Sardinia.* J Biosoc Sci. 2012 May;44 (3): 257 - 72.
- **Teo D.T., Mitchell R.B.,** *Systematic review of effects of adenotonsillectomy on cardiovascular parameters in children with obstructive sleep apnea.* Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 148 (1): 21 - 28.
- **Tinanoff N.,** *Malocclusion.* In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 301.
- **Thurston G.D., Lippmann M., Scott M.B., Fine J.M.,** *Summertime haze air pollution and children with asthma.* Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155 (2): 654 - 660.
- **Van Eyck A., Van Hoorenbeeck K., De Winter B.Y., Van Gaal L., De Backer W., Verhulst S.L.,** *Sleep-disordered breathing and pulmonary function in obese children and adolescents..* Sleep Med. 2014; 15 (8): 929 – 933.
- **Velická H., Puklová V., Keder J., Brabec M., Malý M., Bobák M., Kotlík B., Jiřík V., Janout V., Kazmarová H.,** *Asthma Exacerbations and Symptom Variability in Children Due to Short-term Ambient Air Pollution Changes in Ostrava, Czech Republic.* Cent Eur J Public Health. 2015; 23 (4): 292 - 298.

- **Vigotti, M.A., Chiaverini, F., Biagiola, P., & Rossi, G.,** *Urban air pollution and emergency visits for respiratory complaints in Pisa, Italy.* J Toxicol and Environ Health., 2007; Part A, 70 (3–4), 266 – 269.
- **Villa M.P., Brunetti L., Bruni O., Cirignotta F., Cozza P., Donzelli G., Ferini Strambi L., Levrini L., Mondini S., Nespoli L., Nosetti L., Pagani J., Zucconi M.; Gruppo di Studio Interdisciplinare Disturbi Respiratori nel Sonno.** *Guidelines for the diagnosis of childhood obstructive sleep apnea syndrome.* Minerva Pediatr. 2004; 56 (3): 239 – 253.
- **Villa M.P., Evangelisti M.** *Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi.* Pneumologia Pediatrica 2017; 17: 12 – 19.
- **Wang B., Feng WY, Wang M, Shi JW, Zhang F, Ouyang H, Zhao YL, Chai ZF, Huang YY, Xie YN, Wang HF, Wang J.** *Transport of intranasally instilled fine Fe₂O₃ particles into the brain: micro-distribution, chemical states, and histopathological observation.* Biol Trace Elem Res. 2007;118(3): 233-43.
- **Wang R., Dong Y., Weng J., Kontos E.Z., Chervin R.D., Rosen C.L., Marcus C.L., Redline S.** *Associations among Neighborhood, Race, and Sleep Apnea Severity in Children. A Six-City Analysis.* Ann Am Thorac Soc. 2017;14(1): 76-84.
- **Yolton, K., Xu, Y., Khoury, J., Succop, P., Lanphear, B., Beebe, D.W., & Owens, J.** *Associations between secondhand smoke exposure and sleep patterns in children.* Pediatrics, 2010; 125(2), e261 – e268.
- **Zanobetti A, Redline S, Schwartz J, Rosen D, Patel S, O'Connor GT, Lebowitz M, Coull BA, Gold DR.** *Associations of PM₁₀ with sleep and sleep-disordered breathing in adults from seven U.S. urban areas.* Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(6): 819-25.
- **Zanobetti A., Austin E., Coull B.A., Schwartz J., Koutrakis P.,** *Health effects of multi-pollutant profiles.* Environ Int. 2014; 71: 13-9.
- **Zeltner T.B., Burri P.H.,** *The postnatal development and growth of the human lung. II. Morphology.* Respir Physiol. 1987; 67 (3): 269 - 282.
- **Zhang G., Spickett J., Rumchev K., Lee A.H., Stick S.,** *Snoring in primary school children and domestic environment: a Perth school based study.* Respir Res. 2004; 4; 5:19.

- **Zicari A.M., Marzo G., Rugiano A., Celani C., Carbone M.P., Tecco S., Duse M.,** *Habitual snoring and atopic state: correlations with respiratory function and teeth occlusion.* BMC Pediatr. 2012; 7; 12: 175.
- **Zhu Y., Au C.T., Leung T.F., Wing Y.K., Lam C.W., Li A.M.,** *Effects of passive smoking on snoring in preschool children.* J Pediatr. 2013; 163 (4): 1158 - 1162.
- http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4389&area=indor&menu=vuoto; (2015).
- [http: //www. https://www.arpalombardia.it/Pages/ARPA_Home_Page.aspx](http://www.https://www.arpalombardia.it/Pages/ARPA_Home_Page.aspx)
- <http://www.arpa.umbria.it/monitoraggi/aria/Default.aspx>